



Les cyclopropanes monofluorés : nouvelle architecture pour la conception de peptidomimétiques

Gaëlle Milanole

► To cite this version:

Gaëlle Milanole. Les cyclopropanes monofluorés : nouvelle architecture pour la conception de peptidomimétiques. Autre. INSA de Rouen, 2013. Français. <NNT : 2013ISAM0020>. <tel-01191486>

HAL Id: tel-01191486

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01191486>

Submitted on 4 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Présentée à

L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité Chimie Organique

Par

Gaëlle MILANOLE

LES CYCLOPROPANES MONOFLUORÉS : NOUVELLE ARCHITECTURE POUR LA CONCEPTION DE PEPTIDOMIMÉTIQUES

Soutenue publiquement le 08 novembre 2013

Devant le jury composé de

Rapporteurs

Pr. Jean-Marc Campagne, Professeur à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

Dr. Frédéric Leroux, Directeur de Recherche CNRS (UMR 7509) à l'ECPM de Strasbourg

Examineurs

Dr. Jean-François Bonfanti, Responsable d'une unité de chimie médicinale, Janssen, Val-de-Reuil

Pr. Philippe Jubault, Professeur à l'INSA de Rouen (Directeur de thèse)

Pr. Xavier Pannecoucke, Professeur à l'INSA de Rouen

Dr. Samuel Couve-Bonnaire, Maître de Conférences à l'INSA de Rouen

Remerciements

Je souhaite exprimer ma profonde gratitude à Monsieur Jean-Marc Campagne, Professeur à l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, Monsieur Frédéric Leroux, Directeur de Recherche CNRS (UMR 7509) à l'École de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg ainsi que Monsieur Jean-François Bonfanti, responsable d'une unité de chimie médicinale dans le groupe Janssen à Val-de-Reuil, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et l'honneur qu'ils me font en acceptant de le juger.

Cette thèse a été réalisée sous la direction du Professeur Philippe Jubault au sein de l'équipe « Synthèse de biomolécules fluorées » (UMR 6014 - COBRA) dirigée par le Professeur Xavier Pannecoucke, lequel je remercie de m'avoir fait confiance en m'offrant la chance de réaliser ce doctorat au sein de l'IRCOF.

Mes plus sincères remerciements vont aux laboratoires Janssen sans qui cette thèse n'aurait vu le jour. Le mécénat d'entreprise et la pleine confiance qu'ils m'ont accordés est à l'origine de cette collaboration fructueuse entre Janssen et l'UMR 6014 CNRS COBRA.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur Philippe Jubault. Merci pour ton écoute, ta très grande disponibilité, ton soutien (notamment lors des 6 premiers mois qui n'auront pas été faciles), ton optimisme et tes conseils avisés. Il m'aura fallu un an pour ne plus avoir peur de toi et trois pour commencer à comprendre ton humour. Je n'aurais pu avoir de meilleur encadrant et je te remercie pour ta confiance et la liberté que tu m'as laissée pour mener ce projet pendant ces trois années.

Je remercie également les autres membres permanents de l'équipe, Samuel Couve-Bonnaire et Thomas Poisson, Maîtres de Conférences à l'INSA de Rouen, pour leurs précieux conseils et leurs encouragements.

Un très grand merci à Babette (spécialisée dans la synthèse de « l'accepteur de Roger ») pour l'aide importante qu'elle m'a apportée (« c'est du bon boulot ça Babette ! ») ainsi que pour toutes nos discussions et confidences. La thèse n'aurait pas été la même sans ta présence incontournable dans le laboratoire. Tu as été une « maman de substitution » et tu me manqueras beaucoup.

Merci à Tiatia pour les analyses de masse, son aide précieuse en HPLC préparative (toujours accompagnée de dégustation de Tagada), ainsi que pour sa sympathie, son incroyable bonne humeur et sa douce voix.

Je remercie aussi Jonathan Cousin, ingénieur d'études, qui m'aura apporté une aide précieuse en poursuivant mon projet de thèse lors de la rédaction de ce manuscrit.

Un grand merci au Professeur Anthony Romieu pour son aide lors de la synthèse peptidique sur support solide ainsi qu'au Professeur Hassan Oulyadi et au Dr. Gaël Coadou pour les analyses conformationnelles par RMN et l'étude de modélisation moléculaire et de docking.

Je remercie les nombreux doctorants et post-doctorants que j'ai cotoyé pendant mes trois années et avec qui j'aurais passé d'excellents moments. Au 1^{er} étage : Mimile, Émilie, Pavel, Marie-Charlotte, Thibault, Alex, Nathalie VH, Johan, Jean-Louis et enfin Gérald, notamment pour la clarté de ses cahiers de labo. Au 3^{ème} étage, mon étage d'adoption : la petite Laure, Yo (pour ses talents d'imitateur), Spitzouille (pour son regard brillant), Grégos le Canadien, Herr Schneider, Berinoche, Pierrik, Anne-Sophie, Aurélie, Alex, Tony et JB le bodybuilder. Merci de m'avoir accueillie dans votre salle de pause pour partager tous ces fous rires lors des repas du midi.

Je souhaite également remercier quatre personnes qui comptent énormément pour moi : Beber, Yvo, Ludo et la dernière arrivée, ma petite Chacha. Je n'oublierai jamais nos petites pauses quotidiennes, nos discussions et nos nombreuses soirées qui nous auront permis de créer de très belles amitiés.

Je tiens à associer à ces remerciements ma famille, en particulier mes parents et grands-parents, pour m'avoir soutenue pendant toutes mes années d'étude et sans qui cette thèse n'aurait pu être accomplie.

Enfin, je remercie très chaleureusement Aurélien pour avoir été à mes côtés pendant ces trois ans. Merci pour ta patience et pour ton écoute lorsque je te parlais de mes cyclopropanes, même si je sais bien que tu n'y comprenais pas grand-chose (tu vois, tu aurais dû aller plus souvent aux cours de chimie organique à l'école !). Merci également pour tes nombreux encouragements et d'avoir toujours cru en moi aussi bien dans les bons comme dans les « mauvais » moments. Merci à toi.

Sommaire

Abréviations	13
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	17
A – Cyclopropane et Atome de Fluor.....	19
I – Le cyclopropane	19
I.1 – Généralités	20
I.2 – Le cyclopropane dans les molécules bioactives	22
II – Propriétés de l'atome de fluor et des molécules fluorées	25
II.1 – Généralités sur l'atome de fluor	25
II.1.1 – Effets électroniques	26
II.1.2 – Effets stériques.....	27
II.1.3 – Liaisons hydrogène.....	27
II.2 – Conséquences de l'incorporation d'un atome de fluor sur les propriétés de molécules bioactives...	28
II.3 – Le fluor dans l'industrie	29
II.4 – Conclusion	30
III - Les cyclopropanes monofluorés.....	30
III.1 - Généralités	30
III.2 – Intérêts biologiques des cyclopropanes monofluorés.....	31
III.3 - Méthodes de synthèse des cyclopropanes fluorés	37
III.3.1 - Addition de fluorocarbènes sur les oléfines	37
III.3.1.1 – À partir des halogénométhanés	37
III.3.1.1.a) Fluorocarbènes.....	37
III.3.1.1.b) Chloro- et bromofluorocarbènes	39
III.3.1.1.c) Fluorocarbéthoxycarbènes.....	40
III.3.1.1.d) (Alkynyl)fluorocarbènes	40
III.3.1.2 – À partir des fluorodiazirines	41
III.3.2 - Addition de carbènes sur des fluorooléfines	42
III.3.2.1 – Cyclopropanation de Simmons-Smith	42
III.3.2.2 – Diazoalcanes et diazoesters.....	43
III.3.3 - Réactions de type Michael Initiated Ring Closure (MIRC).....	47
III.3.3.1 - Définition	47
III.3.3.2 - Application à la synthèse de cyclopropanes monofluorés	48
III.3.4 - Conclusion.....	52
B – Peptides et Peptidomimétiques	53
I – Les peptides.....	53
I.1 – Structure des peptides	53
I.2 – Les peptides en tant que médicaments.....	55
I.3 – Problèmes liés aux peptides	57
II – Les peptidomimétiques	58
II.1 – Conception des peptidomimétiques	59
II.2 – Modifications structurales.....	59

II.2.1 – Incorporation d’acides aminés non naturels.....	59
II.2.2 – Isostère de la liaison peptidique	61
III.3 - Conclusion	63
C – Présentation du Projet.....	64
I – Travaux antérieurs du laboratoire	64
II – Objectifs du projet	64
CHAPITRE 1.....	67
Synthèse d’Aminoacides Cyclopropaniques Fluorés – Conception de Peptidomimétiques .	67
A – Les Cyclopropylaminoacides et Dérivés – État de l’Art.....	69
I – Généralités	69
I.1 – Les acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques naturels	69
I.2 – Propriétés particulières	70
II – Les cyclopropylaminoacides synthétiques	72
II.1 – Méthodes de synthèse	72
II.1.1 – Addition 1,3-dipolaire de diazométhane et de dérivés diazo	73
II.1.2 – Addition 1,4 d’ylures sur des accepteurs de Michael	77
II.1.3 – Cyclodialkylation de dérivés d’ester malonique ou d’équivalents de la glycine	79
II.1.3.1 – Utilisation de dérivés d’ester malonique	79
II.1.3.2 – Utilisation d’équivalents énolisables de la glycine	81
II.2 – Incorporation des ACC dans les peptidomimétiques	83
B - Synthèse et Réactivité d’Analogues Cyclopropaniques Monofluorés d’Aminoacides Naturels.....	87
I - Synthèse racémique d’analogues d’acides aminés naturels	87
I.1 – Conception d’un building block commun	87
I.2 – Synthèse de l’analogue de la méthionine.....	90
I.2.1 – Diastéréoisomère de configuration Z.....	91
I.2.2 – Diastéréoisomère de configuration E.....	92
I.3 – Synthèse de l’analogue de la leucine.....	93
I.3.1 – Diastéréoisomère de configuration Z.....	93
I.3.2 – Diastéréoisomère de configuration E.....	96
I.4 – Synthèse de l’analogue de la lysine	99
I.4.1 – Diastéréoisomère de configuration Z.....	99
I.4.2 – Diastéréoisomère de configuration E.....	100
I.5 – Synthèse de l’analogue de l’arginine	101
I.5.1 – Diastéréoisomère de configuration Z.....	101
I.5.2 – Diastéréoisomère de configuration E.....	103
I.6 – Déprotections partielles et complète	105
I.7 – Protection par un groupement Fmoc	106
II - Synthèse asymétrique de l’analogue Z de la leucine	108
II.1 – Préparation du synthon fluoré chiral.....	109

II.2 – Synthèse de l'analogue Z énantiomériquement pur de la leucine	110
III – Application à la synthèse de peptidomimétiques	111
III.1 – Synthèse du tripeptide Cbz-Ala-[(Z-F-cyclo)-Leu]-Ala-OMe en phase homogène	112
III.2 – Synthèse automatisée du peptide H-Phe-[(Z-F-cyclo)-Met]-Arg-Phe-NH ₂ sur support solide	113
III.2.1 – Préparation du synthon Fmoc-[(Z-F-cyclo)-Met]-OH	114
III.2.2 – Synthèse automatisée du peptide H-Phe-[(Z-F-cyclo)-Met]-Arg-Phe-NH ₂	115
IV – Fluorocyclopropanes d'intérêt industriel	117
IV.1 – Stratégie rétrosynthétique	117
IV.2 – Synthèse du building block (±)-Z-83	118
 CHAPITRE 2.....	123
Synthèse d'Analogues Fluorés d'Inhibiteurs de la Sérine Protéase NS3/4A	123
A – Inhibiteurs de la Sérine Protéase NS3/4A – État de l'Art.....	125
I – Généralités	125
I.1 – Organisation du génome du virus de l'hépatite C	125
I.2 – La sérine protéase NS3/4A	127
II – Développement d'inhibiteurs de la protéase NS3/4A	128
II.1 – Inhibiteurs de 1 ^{ère} génération.....	128
II.2 – Inhibiteurs de 2 ^{nde} génération	129
II.2.1 – Les peptides linéaires	129
II.2.2 – Les peptidomimétiques macrocycliques et dérivés	131
II.2.2.1 - Le BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)	131
II.2.2.2 – Le Siméprévir ou TMC 435 (Johnson&Johnson)	132
II.2.2.3 – Autres inhibiteurs macrocycliques de 2 ^{nde} génération	133
B – Synthèse d'Analogues Fluorés d'Inhibiteurs de la Sérine Protéase NS3/4A.....	135
I – Conception de l'analogue fluoré d'un building block du Vaniprévir.....	135
II – Synthèse et activité biologique de l'analogue fluoré du TMC 435.....	138
II.1 – Synthèse des intermédiaires clés	140
II.2 – Synthèse de l'analogue fluoré du TMC 435	141
II.2.1 – Synthèse de l'intermédiaire (±)-100.....	141
II.2.2 – Introduction du motif cyclopropanique fluoré	142
II.2.3 – Introduction de la partie hétérocyclique	144
II.2.4 – Formation du macrocycle par réaction de métathèse cyclisante (RCM)	145
II.2.5 – Saponification de l'ester méthylique	147
II.2.5.1 – Conditions réactionnelles	147
II.2.5.2 – Étude conformationnelle du composé (7S,9R)-109.....	147
II.2.6 – Introduction de la cyclopropylsulfonamide	149
II.3 – Modélisation moléculaire et docking	151
II.3.1 – Modélisation moléculaire	151
II.3.2 – Docking ou amarrage moléculaire	152

CHAPITRE 3.....	155
<i>Le Cyclopropane Monofluoré, Isostère de la Liaison Peptidique</i>	155
<i>A – Le Remplacement de la Liaison Amide par un Cyclopropane - État de l’Art</i>	157
<i>B –Synthèse de Pseudopeptides à Motif Fluorocyclopropane</i>	159
I – Présentation	159
I.1 – Schéma rétrosynthétique	159
I.2 – Étape clé de la synthèse	160
I.3 – Relation entre la nature du nucléophile carboné et la stéréochimie du centre asymétrique créé....	161
II – Synthèse du pseudopeptide fluoré Gly-Ψ[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-Z-FCp]-Gly.....	162
III – Synthèse de pseudopeptides de type X_{aa}-Ψ[FCp]-Gly.....	168
III.1 – Première stratégie de synthèse	168
III.1.1 – Addition d’un organomagnésien sur la sulfinylimine (S _R)-(±)-Z- 115	168
III.1.2 – Addition d’un organozincate sur la sulfinylimine (S _S)-(±)-Z- 115	169
III.2 – Seconde stratégie de synthèse	170
III.2.1 – Synthèse de la sulfinylimine chirale (S _S)-(±)-Z- 132	170
III.2.2 – Addition d’organozincates	173
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	177
<i>A – Conclusion générale</i>	179
<i>B - Perspectives.....</i>	183
EXPERIMENTAL PART.....	187
CHAPTER 1.....	191
CHAPTER 2.....	241
CHAPTER 3.....	261
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	277
ANNEXES	295

Abréviations

acac	acétylacétonate
ACC	acide α -aminocyclopropylcarboxylique
Ala	alanine
Alk	alkyle
AMM	autorisation de mise sur le marché
Ar	aryle
Arg	arginine
ARN	acide ribonucléique
Asp	acide aspartique
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
cat	catalyseur, catalytique
Cbz	carboxybenzyle
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
CMVH	cytomégalovirus humain
Cp	cyclopropane
CPG	chromatographie en phase gazeuse
Cys	cystéine
DBAB	di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylate
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DDT	dichlorodiphényltrichloroéthane
DIAD	di- <i>iso</i> -propyl azodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de di- <i>iso</i> -butylaluminium
DIEA	<i>N,N</i> -di- <i>iso</i> -propyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DME	1,2-diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DOSP	<i>N-p</i> -(dodécyl)phényl sulfonyl proline
EC ₅₀	concentration efficace médiane
<i>ed</i>	excès diastéréoisomérique
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
<i>ee</i>	excès énantiomérique
Et	éthyle
éq. ou equiv.	équivalents
FDA	Food and Drug Administration
Fmoc	fluorénylméthoxyloxycarbonyle
GEA	groupe électroattracteur
Gly	glycine
GP	groupe protecteur

HATU	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium hexafluorophosphate
HBTU	<i>O</i> -benzotriazole- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium hexafluorophosphate
His	histidine
HMDS	hexaméthylidisilazide
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazole
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance
HSV	Herpes Simplex Virus
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyle
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IBX	acide 2-iodoxybenzoïque
IC ₅₀	concentration inhibitrice médiane
Ile	isoleucine
kDa	kilodalton
K _i	constante d'inhibition
LDA	di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium
Leu	leucine
m	méta
MAO	monoamine oxydase
MCR	récepteur de la mélanocortine
Me	méthyle
MEPY	méthyl 2-pyrrolidone-5-carboxylate
Met	méthionine
mGluR	récepteur métabotrope du glutamate
MIRC	Michael Initiated Ring Closure
Ms	méthane sulfonyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyle
NMM	<i>N</i> -méthylmorpholine
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
Nu	nucléophile
Nva	norvaline
o	ortho
Pbf	2,2,4,6,7-pentaméthyl-5-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzoxazine-5-sulfonyl
PCC	chlorochromate de pyridinium
PDC	pyridinium dichromate
Ph	phényle
Phe	phénylalanine
Pro	proline
quant.	quantitatif
RAM	Rink Amide
RCM	Ring Closure Metathesis
r.d.	ratio diastéréoisomérique

rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
RSA	relation structure-activité
RX	rayons X
Ser	sérine
SFC	chromatographie en phase supercritique
SPPS	synthèse peptidique sur support solide
Su	succinimide
t.a.	température ambiante
<i>t</i> -Bu ou <i>t</i> 'Bu	<i>tert</i> -butyle
TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBSP	<i>N</i> - <i>p</i> -(<i>tert</i> -butyl)phényl sulfonyl proline
TEBAB	bromure de benzyl triéthylammonium
TEBAC	chlorure de benzyl triéthylammonium
Tf	trifluorométhane sulfonyle
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	tri- <i>iso</i> -propylsilane
TK	tyrosine kinase
TMS	triméthylsilyle
TPAP	perruthénate de tétrapropylammonium
Trp	tryptophane
Ts	<i>p</i> -toluène sulfonyle
Tyr	tyrosine
Val	valine
VdW	Van der Waals
VHC	virus de l'hépatite C
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION GÉNÉRALE

A – Cyclopropane et Atome de Fluor

I – Le cyclopropane

Les chimistes organiciens ont toujours été fascinés par l'unité la plus petite et la plus tendue de la famille des cycloalcanes, le cyclopropane. Il est l'élément structural de base de nombreux produits naturels issus de plantes, de champignons ou de microorganismes.¹ Parmi ceux-ci, il est possible de citer la (+)-africanol,² la constanolactone A,³ la (+)-acétoxycrénulide,⁴ la curacine A,⁵ le FR-900848⁶ ou l'ambruticine (Figure 1).⁷ Il compose aussi la structure de certains métabolites, et de ce fait, est présent dans un grand nombre de molécules bioactives.

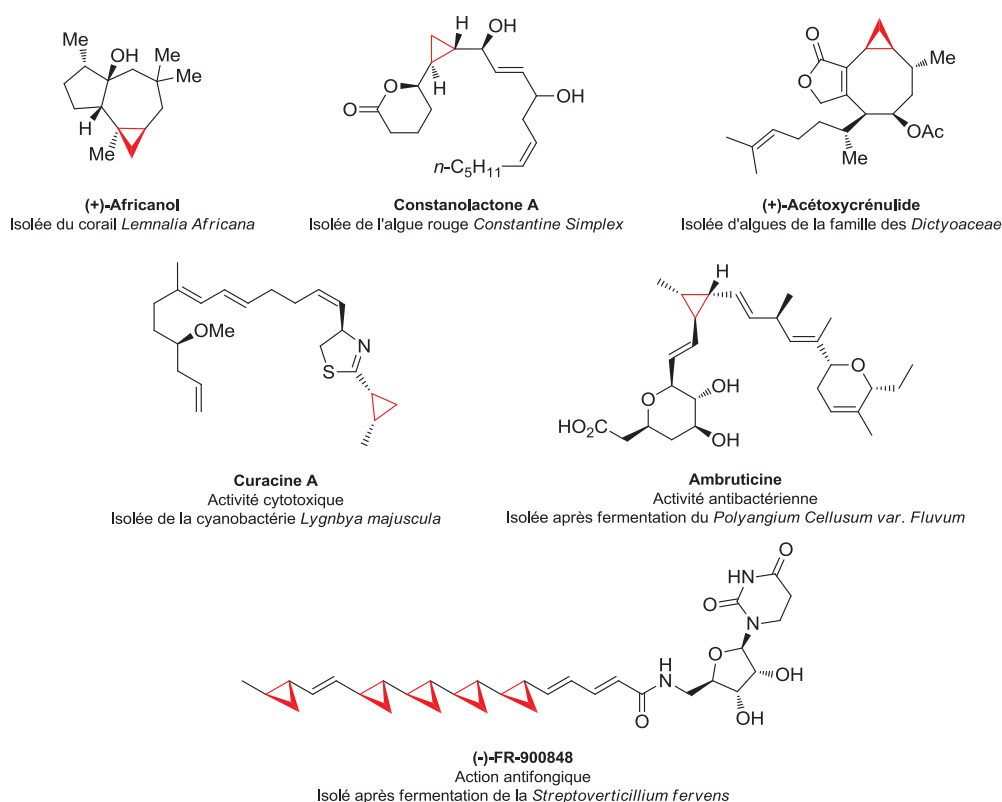


Figure 1. Exemples de produits naturels contenant une unité cyclopropanique

¹ a) A. de Meijere, L. Wessjohann, *Synlett* **1990**, 20-32 ; b) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589-8627 ; c) J. Pietruszka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1051-1070.

² W. Fan, J. B. White, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3557-3562.

³ a) D. G. Nagle, W. H. Gerwick, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2995-2998 ; b) D. G. Nagle, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7227-7237.

⁴ a) L. A. Paquette, T.-Z. Wang, E. Pinard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1455-1456 ; b) T.-Z. Wang, E. Pinard, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1309-1318.

⁵ W. H. Gerwick, P. J. Proteau, D. G. Nagle, E. Hamel, A. Blokhin, D. L. Slate, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1243-1245.

⁶ M. Yoshida, M. Ezaki, M. Hashimoto, M. Yamashita, N. Shigematsu, M. Okuhara, M. Kohsaka, K. Horikoshi, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 748-754.

⁷ a) S. M. Ringel, R. C. Greenough, S. Roemer, D. Connor, A. L. Gutt, B. Blair, G. Kanter, M. von Strandtmann, *J. Antibiot.* **1977**, 30, 371-375 ; b) D. T. Conner, R. C. Greenough, M. von Strandtmann, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3664-3669.

I.1 – Généralités

La première synthèse d'un cyclopropane a été décrite en 1884 par William H. Perkin, chimiste travaillant dans les laboratoires de Adolf Von Baeyer à Munich, grâce à la condensation du malonate de diéthyle sur le 1,2-dibromoéthane (Schéma 1).⁸ Depuis cette découverte, de nombreux chimistes se sont intéressés à ce motif.

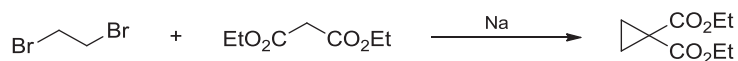


Schéma 1. Première synthèse d'un cyclopropane

Par sa géométrie inhabituelle, le motif cyclopropanique permet de modifier les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de composés biologiquement actifs.⁹ En effet, le cycle à trois carbones se caractérise par des angles de liaison de 60°, déviant considérablement de la valeur idéale de 109.5° habituellement adoptée par les carbones sp³. Cela lui confère une tension de cycle sans précédent estimée à 27.5 kcal.mol⁻¹.

Outre les contributions angulaires (tension de *Baeyer*), cette tension de cycle est également causée par des contributions torsionnelles (tension de *Pitzer*) dues à l'arrangement coplanaire des trois atomes de carbone, contraignant les liaisons C-H à adopter un arrangement éclipsé.¹⁰ Différentes théories ont été avancées pour tenter d'expliquer ce comportement particulier.

En 1949, un premier modèle est proposé par Coulson et Moffitt¹¹ dans lequel les atomes de carbones du cycle sont hybridés sp³. Ils sont liés entre eux par le recouvrement des orbitales sp³ décalées de 22° par rapport à l'axe de liaison entre les atomes de carbones, formant ainsi des liaisons « tordues » (« bent »). Cette déviation se traduit par une perte de recouvrement de 20% en comparaison à un lien carbone-carbone acyclique, expliquant la fragilité du cyclopropane.

La même année, Walsh¹² présente un modèle où chaque atome de carbone du cycle est dans un état d'hybridation sp², l'orbitale 2p étant perpendiculaire au plan du cycle et les deux autres orbitales hybrides sp² se dirigeant vers l'extérieur, entraînant ainsi un mauvais recouvrement orbitalaire (Figure 2).

⁸ W. H. Perkin, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1884**, 17, 54-59.

⁹ Pour une revue sur les propriétés générales du cyclopropane, cf. : A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 809-826.

¹⁰ H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 165-198.

¹¹ C. A. Coulson, W. E. Moffitt, *Phil. Mag.* **1949**, 40, 1-35.

¹² a) A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.* **1949**, 45, 179-189 ; b) A. Rauk, *Orbital Interaction of Organic Chemistry*, 2nd Ed. ; Wiley & Sons, New York, **2001**.

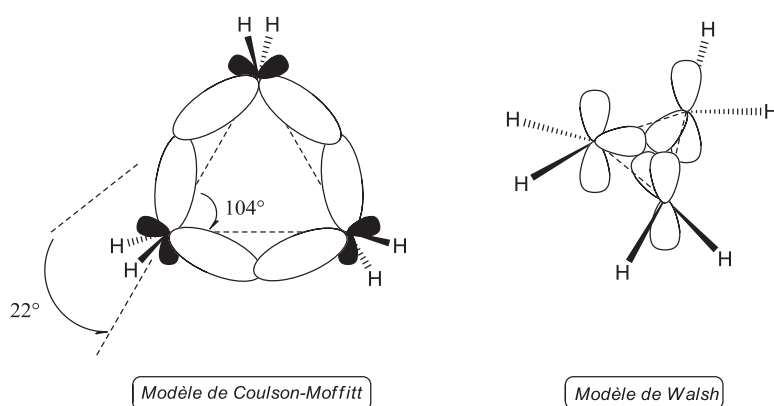


Figure 2. Modèles de Coulson-Moffitt et de Walsh

Quelques décennies plus tard, en 1995, le groupe de Gerratt¹³ a démontré par la théorie des couplages de spin que les orbitales liantes des cyclopropanes étaient tordues, confirmant ainsi l'hypothèse de Coulson et Moffitt.

Ces liaisons « tordues » apportent un certain caractère π aux liaisons carbone-carbone du cycle et une hybridation particulière principalement sp^2 . De plus, la longueur de ces liaisons (1.51 Å) est intermédiaire entre une liaison C-C classique (1.53 Å) et une double liaison C=C (1.45 Å). L'ensemble de ces caractéristiques confère aux cyclopropanes une réactivité proche de celle des oléfines.

L'analogie entre les cyclopropanes et les doubles liaisons se poursuit au niveau des connexions de type *cis/trans*. Toutefois, les angles de liaisons et les angles dièdres sont différents (Figure 3).

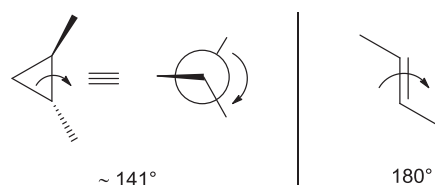


Figure 3. Angles dièdres du *trans*-1,2-diméthylcyclopropane et du *trans*-but-2-ène

Des études RMN ont également démontré que malgré l'absence d'électrons π , le cyclopropane exerce un effet anisotropique notable sur son environnement, comme le ferait un système insaturé.¹⁴ La notion d'aromaticité σ a d'ailleurs été abordée pour tenter d'expliquer ce type de comportement.¹⁵

¹³ a) P. B. Karadakov, J. Gerratt, D. L. Cooper, M. Raimondi, *Theochem* **1995**, 341, 13-24 ; b) P. B. Karadakov, J. Gerratt, D. L. Cooper, M. Raimondi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7714-7721.

¹⁴ G. L. Closs, H. B. Klinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3265-3266.

¹⁵ M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 669-682.

En 2002, des études¹⁶ ont montré que la rigidification structurale d'une molécule avait un effet positif sur la pharmacocinétique (biodisponibilité) de composés bioactifs. Les caractéristiques pharmacodynamiques (sélectivité, liaison ligand-récepteur) peuvent également être améliorées par l'introduction d'une unité cyclopropanique grâce au blocage de la molécule dans une conformation préférentielle.¹⁷ Le cyclopropane est donc très utilisé comme motif de référence dans la recherche de nouvelles molécules à activité biologique.

I.2 – Le cyclopropane dans les molécules bioactives

De nombreux produits bioactifs présentant des activités diverses (insecticide, fongicide, antitumorale, antibactérienne...) intègrent dans leur structure une unité cyclopropanique.¹⁸ En 2010, environ 10% des molécules pharmaceutiques présentes sur le marché possédaient un tel motif. Quelques exemples de ces composés biologiquement actifs et leur domaine d'application sont cités ci-après.

En agrochimie, les pyréthriinoïdes sont aujourd'hui parmi les insecticides les plus utilisés (Figure 4). Ils sont les dérivés synthétiques des pyréthrines, substances naturelles présentes dans les fleurs de chrysanthème. Contrairement à elles, ils présentent l'avantage d'être stables à la lumière, très sélectifs pour certaines espèces et non toxiques pour les oiseaux et les mammifères.¹⁹ L'apparition du premier composé de cette famille, la perméthrine, remonte à 1973. Il représentait alors une alternative à des molécules plus anciennes, comme le DDT, dont l'écotoxicité commençait à être décriée.

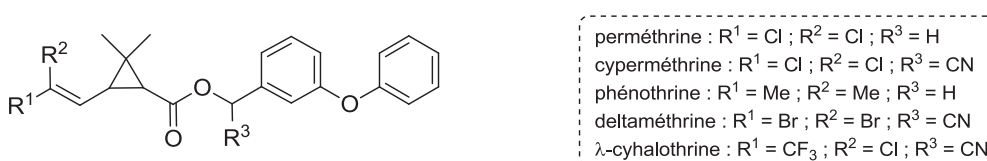


Figure 4. Quelques exemples de pyréthriinoïdes

¹⁶ D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Koople, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2615-2623.

¹⁷ a) H. W. Liu, C. T. Walsh, *The Chemistry of The Cyclopropyl Group* ; Wiley, New York **1987** ; b) P. D. Kennewell, S. S. Matharu, J. B. Taylor, R. Westwood, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1982**, 2553-2562 ; c) P. D. Armstrong, J. G. Cannon, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 1037-1039 ; d) K. Shimamoto, Y. Ohfuné, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 407-423.

¹⁸ a) J. Salaün, M. S. Baird, *Curr. Med. Chem.* **1995**, 2, 511-542 ; b) D. Y.-K. Chen, R. H. Pouwer, J.-A. Richard, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4631-4642.

¹⁹ a) A.-L. Queffelec, P. Nodet, J.-P. Haelters, D. Thouvenot, B. Corbel, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 1670-1676 ; b) F. A. Pavan, R. M. Dallago, R. Zanella, A. F. Martins, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 44, 174-176 ; c) H. J. Lee, G. Shan, K. C. Ahn, E.-K. Park, T. Watanabe, S. J. Gee, B. D. Hammock, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 1039-1043.

En chimie médicinale, les agents thérapeutiques contenant un motif cyclopropanique sont utilisés dans le traitement de pathologies variées. Souvent utilisé comme isostère contraint de groupement *iso*-propyle ou *gem*-diméthyle, il semble plus intéressant de se focaliser sur les exemples suivants de molécules actives où le cyclopropane est une unité essentielle à l'activité biologique.

Dans le cadre de la conception de nucléosides modifiés, la substitution de la partie ribose par un cyclopropane di- ou trisubstitué (Figure 5) a conduit à une activité antivirale exceptionnelle.²⁰ Parmi cette famille de composés, la guanosine modifiée **1** a montré une activité et une sélectivité intéressantes contre le virus de l'herpès.²¹

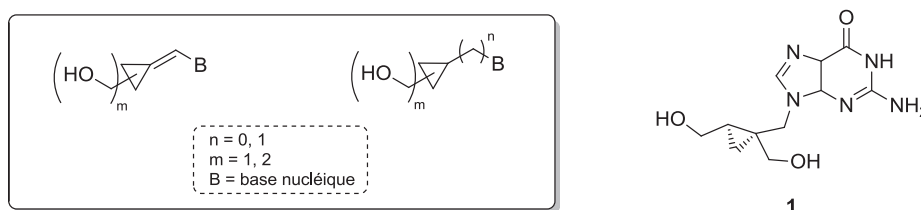


Figure 5. Analogues cyclopropaniques de nucléosides

L'entreprise pharmaceutique Eli Lilly a récemment développé des agonistes sélectifs des récepteurs métabotropiques du glutamate du groupe II (mGluR2) possédant un motif cyclopropanique : le LY544344 et le LSN344309 (Figure 6).²²

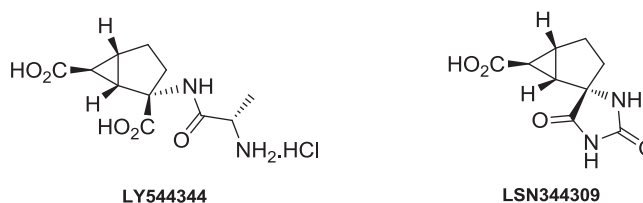


Figure 6. Agonistes des récepteurs mGluR2

²⁰ a) L. W. Hertel, R. J. Ternansky, in *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (Eds.: R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolski), Elsevier, Amsterdam, **1993**, pp. 23-71 ; b) R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 10431-10442 ; c) R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 7193-7206 ; d) R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 6383-6396 ; e) R. Csuk, A. Kern, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8409-8422 ; f) X. Chen, E. R. Kern, J. C. Drach, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1531-1537 ; g) S. Zhou, J. M. Breitenbach, K. Z. Borysko, J. C. Drach, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 566-575 ; h) Z. Yan, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 91-99 ; i) S. Zhou, M. N. Prichard, J. Zemlicka, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9406-9412.

²¹ T. Sekiyama, S. Hatsuya, Y. Tanaka, M. Uchiyama, N. Ono, S. Iwayama, M. Oikawa, K. Suzuki, M. Okunishi, T. Tsuji, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1284-1298.

²² a) D. S. Coffey, M. K. N. Hawk, S. W. Pedersen, S. J. Ghera, P. G. Marler, P. N. Dodson, M. L. Lytle, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, 8, 945-947 ; b) A. B. Bueno, I. Collado, A. de Dios, C. Domínguez, J. A. Martín, L. M. Martín, M. A. Martínez-Grau, C. Montero, C. Pedregal, J. Catlow, D. S. Coffey, M. P. Clay, A. H. Dantzig, T. Lindstrom, J. A. Monn, H. Jiang, D. D. Schoepp, R. E. Stratford, L. B. Tabas, J. P. Tizzano, R. A. Wright, M. F. Herin, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5305-5320 ; c) D. S. Coffey, M. K. Hawk, S. W. Pedersen, R. K. Vaid, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7299-7302 ; d) J. W. Fennell, M. J. Semo, D. D. Wirth, K. R. Vaid, *Synthesis*, **2006**, 2659-2664.

Dans le cadre de la recherche de nouveaux agonistes et antagonistes des récepteurs histaminiques, le groupe de Shuto a synthétisé des analogues cyclopropaniques de l'histamine.²³ L'affinité et la sélectivité vis-à-vis des récepteurs sont étroitement liées aux configurations relatives et absolues des substituants du cyclopropane, ainsi qu'à la longueur de la chaîne aminoalkyle. Par exemple, l'analogue contraint **2** s'est révélé être un agoniste hautement sélectif et actif sur les récepteurs H₃ (Figure 7).

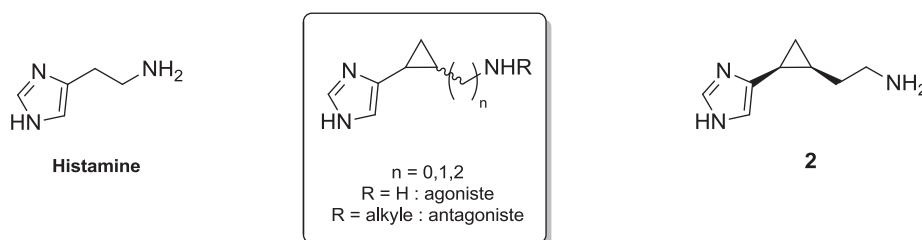


Figure 7. Analogues contraints de l'histamine

Pour terminer, en 2008, cinq dérivés cyclopropaniques, nommés pestaloficiols A-E, ont été extraits après fermentation du champignon endophyte *Pestalotiopsis fici*.²⁴ Ces composés ont présenté une activité inhibitrice significative sur la réplication du virus VIH-1 (Figure 8).

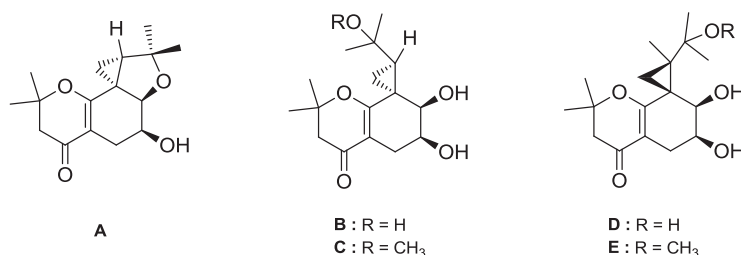


Figure 8. Structure des pestaloficiols A-E

Au travers de ces exemples, il apparaît clairement que la préorganisation spatiale induite par l'incorporation d'un cycle tendu au sein d'une molécule bioactive peut augmenter la sélectivité et l'affinité de celle-ci pour un récepteur biologique, faisant du cyclopropane une unité structurale de choix pour le design de nouveaux agents thérapeutiques.

²³ a) Y. Kazuta, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1669-1677 ; b) Y. Kazuta, A. Hirano, K. Natsume, S. Yamada, R. Kimura, S.-I. Matsumoto, K. Furuichi, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1980-1988 ; c) M. Watanabe, Y. Kazuta, H. Hayashi, S. Yamada, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5587-5596.

²⁴ L. Liu, R. Tian, S. Liu, X. Chen, L. Guo, Y. Che, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6021-6026.

II – Propriétés de l'atome de fluor et des molécules fluorées

II.1 – Généralités sur l'atome de fluor

Depuis la découverte du fluor élémentaire par Henri Moissan en 1886,²⁵ récompensé par un prix Nobel en 1906, rien ne laissait imaginer qu'un siècle plus tard les composés organofluorés auraient une présence aussi privilégiée dans de nombreux secteurs tels que les matériaux, les polymères, l'agrochimie mais également la chimie médicinale. L'évolution du nombre de publications concernant les composés organofluorés témoigne de l'intense activité de recherche dans ce domaine et atteste de l'importance croissante de ces composés.²⁶

L'utilisation du fluor en chimie bioorganique est un sujet relativement jeune puisqu'il faut attendre les années 1950 pour assister aux premières applications dans ce domaine avec la découverte des anesthésiques généraux fluorés,²⁷ des propriétés antitumorales du fluorouracile,²⁸ ainsi que des importants effets biologiques résultant de l'introduction d'un atome de fluor dans les corticostéroïdes (Figure 9).²⁹ À titre d'exemple, l'acétate de la fluorodihydrocortisone a présenté une activité inflammatoire onze fois supérieure à la molécule d'origine non fluorée.

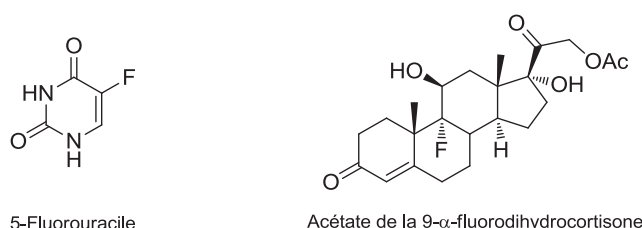


Figure 9

L'incorporation d'un ou plusieurs atomes de fluor peut induire de profondes modifications sur les propriétés physiques, chimiques et biologiques d'une molécule, conduisant souvent à une amélioration de son profil thérapeutique.³⁰ Pour mieux comprendre l'impact que peut avoir

²⁵ H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.*, séance du 28 juin 1886, 102, 1543-1544.

²⁶ a) Numéro spécial intitulé « Fluorine in the Life Sciences », *ChemBioChem* **2004**, 5, 557-726 ; b) I. Ojima, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6358-6383.

²⁷ a) D. Halpern, *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 47-53 ; b) K. Ramig, *Synthesis* **2002**, 2627-2631.

²⁸ a) C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danenberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin, J. Scheiner, *Nature* **1957**, 179, 663-666 ; b) C. Heidelberger, P. V. Danenberg, R. G. Moran, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1983**, 54, 58-119.

²⁹ a) J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2273-2274 ; b) J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455-1456.

³⁰ a) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3-11 ; b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320-330.

l'introduction d'un atome de fluor, il est primordial de présenter les caractéristiques physico-chimiques de celui-ci.³¹

II.1.1 – Effets électroniques

Les propriétés électroniques de l'atome de fluor sont comparées aux propriétés d'autres éléments et présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

X	H	C	O	F	Cl
Electronégativité (Pauling)	2.1	2.5	3.5	4.0	3.0
Rayon de VdW (Å)	1.20	1.70	1.52	1.47	1.74
Potentiel d'ionisation (kcal.mol ⁻¹)	313.6	240.5	314.0	401.2	299.0
Affinité électronique (kcal.mol ⁻¹)	17.7	29.0	33.8	79.5	83.3
Polarisabilité atomique (Å ³)	0.667	1.76	0.82	0.557	2.18
Longueur C-X (Å)	1.09	1.54	1.43	1.35	1.77
Énergie de dissociation C-X (kcal.mol ⁻¹)	98.8	83.1	84.0	105.4	78.5

Tableau 1. Propriétés électroniques

L'atome de fluor se caractérise par l'électronégativité la plus élevée de tous les éléments ($\chi = 4.0$ selon l'échelle de Pauling). Son noyau électronique est composé de neuf protons et son nuage électronique est de structure ($1s^2, 2s^2, 2p^5$). L'énergie nécessaire pour arracher un électron et former l'espèce F^+ est extrêmement élevée (énergie d'ionisation, $I = -401.2$ kcal.mol⁻¹, processus endothermique). L'énergie dégagée suite à la capture d'un électron est quant à elle très grande (affinité électronique, $E_{ea} = -79.5$ kcal.mol⁻¹, processus exothermique). Enfin, les électrons des paires non liantes du fluor étant fortement retenus autour de cet atome, la polarisabilité est très faible (0.557 Å³).

Les caractéristiques de la liaison C-F sont directement liées à ces données : cette liaison se trouve polarisée à l'extrême du fait de la forte délocalisation de la densité électronique sur l'atome de fluor. Celle-ci possède alors un caractère ionique très marqué et pourrait être décrite comme une forte attraction électrostatique entre un $F^{\delta-}$ et un $C^{\delta+}$ plutôt que comme une liaison covalente. Cela explique que la liaison C-F soit une liaison courte (1.35 Å) de très haute énergie (105.4 kcal.mol⁻¹, la plus forte liaison carbone-hétéroatome). En outre, la grande force de la liaison C-F permet

³¹a) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308-319 ; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & sons, Inc., Hoboken, **2008**, p 72 et p 279 ; c) K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1-16.

d'augmenter la résistance des molécules fluorées aux dégradations chimiques et enzymatiques, et par conséquent, la stabilité métabolique.

II.1.2 – Effets stériques

Le fluor possède un faible rayon de Van der Waals (1.47 Å), intermédiaire entre celui de l'hydrogène (1.20 Å) et de l'oxygène (1.52 Å). Des études³² ont montré que la liaison C-F était plus proche isostériquement de la liaison C-O que de la liaison C-H. Cependant, le fluor reste l'élément le plus petit pouvant remplacer l'atome d'hydrogène sans changement notable de la taille globale de la molécule.³³ Par conséquent, grâce à l'atome de fluor, il est possible de moduler l'environnement électronique d'un composé sans modification de son environnement stérique.

II.1.3 – Liaisons hydrogène

Les liaisons hydrogène jouent un rôle majeur dans la reconnaissance du substrat par sa cible biologique. Une pratique en chimie médicinale est de substituer un atome d'hydrogène ou un groupement hydroxyle par un atome de fluor pour générer un analogue de substrat d'enzyme. Mais le fluor ne peut être un donneur de liaisons hydrogène, comme l'est par exemple le groupement hydroxyle.³⁴ D'autre part, il est un mauvais accepteur de liaisons hydrogène en raison de la faible polarisabilité de la liaison C-F et de ses doublets non liants qui ne contribuent que faiblement au transfert d'électrons (Figure 10).

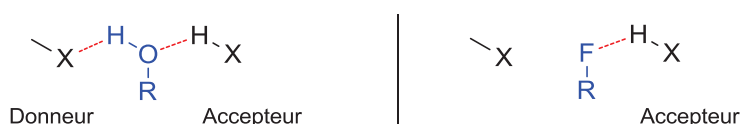


Figure 10. Comparaison des liaisons hydrogène entre un hydroxyle et l'atome de fluor

L'examen de structures cristallines de complexes protéine-ligand révèle qu'il n'existe que peu d'exemples où le fluor se trouve réellement engagé dans des contacts étroits avec les atomes d'hydrogène pouvant donner lieu à la formation de liaisons hydrogène.³⁵ Ces contacts sont plutôt

³² R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, **1994**.

³³ K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1013-1029.

³⁴ a) J. A. K. Howard, V. J. Hoy, D. O'Hagan, G. T. Smith, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12613-12622 ; b) J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 89-98.

³⁵ a) P. Murray-Rust, W. C. Stallings, C. T. Monti, R. K. Preston, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3206-3214 ; b) E. Carosati, S. Sciabola, G. Cruciani, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5114-5125.

interprétés comme la conséquence d'une géométrie imposée par la présence d'autres liaisons hydrogène et non comme le résultat d'une interaction due à l'atome de fluor lui-même.³⁶

De plus, l'atome de fluor exerce indirectement une influence sur la création de liaisons hydrogène *via* la modification du pK_a de fonctionnalités voisines (hydroxyle, amine, carbonyle, hydrogène).

II.2 – Conséquences de l'incorporation d'un atome de fluor sur les propriétés de molécules bioactives

Les propriétés intrinsèques de l'atome de fluor permettent de moduler l'activité des molécules à visée thérapeutique aussi bien d'un point de vue pharmacodynamique (reconnaissance et interactions avec la cible biologique) que d'un point de vue pharmacocinétique (absorption, biodistribution, stabilité métabolique et élimination). Ces modulations interviennent notamment au niveau de deux caractéristiques jouant un rôle prépondérant dans la conception de biomolécules.

♦ Modification de la lipophilie

Les membranes biologiques sont constituées de bicouches lipidiques et forment des obstacles majeurs pour le cheminement d'une drogue vers son site actif. La notion de lipophilie est donc très importante en chimie médicinale car elle influe directement sur l'absorption et le transport du principe actif dans les organes et les cellules.

Dans le cas des composés aromatiques et insaturés, la présence d'un atome de fluor sur un carbone hybridé sp^2 permet d'augmenter la lipophilie de la molécule, et ainsi, le transport dans l'organisme est amélioré. Ce concept n'est cependant pas général car dans le cas des composés saturés, la fluoration partielle ou totale de carbones sp^3 mènent à l'augmentation de l'hydrophobie tout en diminuant la lipophilie.

♦ Modulation des propriétés acido-basiques

L'effet fortement électroattracteur du fluor engendre des modifications significatives de l'acidité et de la basicité de Brönsted des fonctions proximales.³⁷ Plus précisément, l'acidité des fonctions acides voisines est augmentée et la basicité des fonctions basiques est diminuée. À titre d'exemple, l'acide acétique est un acide faible dans l'eau ($pK_a = 4.8$), alors que ses analogues mono-, di-, et trifluorés ont une acidité bien plus forte ($pK_a = 2.59, 1.24$ et 0.23 respectivement). Dans le cas de molécules

³⁶ a) L. H. Takahashi, R. Radhakrishnan, R. E. Rosenfield, E. F. Meyer, D. A. Trainor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3368-3374 ;
b) M. R. Groves, Z.-J. Yao, P. P. Roller, T. R. Burke, D. Barford, *Biochemistry*, **1998**, *37*, 17773-17783.

³⁷ M. Morgenthaler, E. Schweiser, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1100-1115.

biologiquement actives, cet effet peut se traduire par une meilleure perméabilité et donc, une meilleure biodisponibilité de la molécule.

La possibilité de modifier le profil thérapeutique d'une molécule par l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor explique donc l'importance prise par la chimie du fluor dans le milieu médical et phytosanitaire.

II.3 – Le fluor dans l'industrie

La proportion de molécules fluorées en tant qu'agents thérapeutiques est aujourd'hui de plus en plus importante.³⁸ De 1970 à 2000, le nombre de composés fluorés en études précliniques et cliniques est passé de 2% à 20% du total des molécules en développement pharmaceutique. En 2002, plus de 100 médicaments fluorés étaient commercialisés ou en phase clinique II et III. Enfin, en 2012, parmi les 39 composés approuvés par l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (FDA), 8 composés comportaient un atome de fluor. De même, en agrochimie, 40% des produits actifs possèdent un ou plusieurs atomes de fluor.

Voici quelques exemples de molécules organofluorées représentant actuellement les meilleures ventes de médicaments ou d'agents agrochimiques dans le monde (Figure 11).

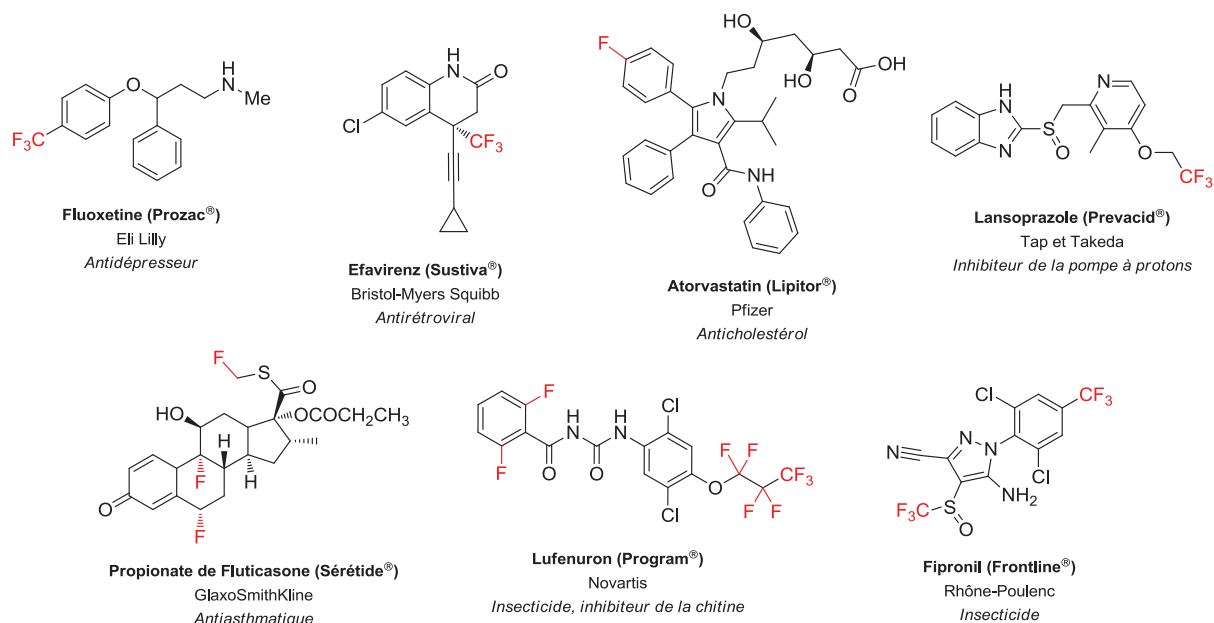


Figure 11. Exemple de molécules fluorées commerciales à visée thérapeutique ou phytosanitaire

³⁸ a) F. Diederich. In *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* ; V. Gouverneur, K. Müller, Eds.; Imperial College Press: London, UK, **2012**; pp v-x ; b) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine. Chem.* **2006**, 127, 303-319.

II.4 – Conclusion

Grâce à ses propriétés remarquables, le fluor joue un rôle de plus en plus important en chimie médicinale. La possibilité de moduler les propriétés pharmacologiques ouvre aux chimistes et biochimistes de nouvelles possibilités à travers l'utilisation judicieuse de l'atome de fluor.

Cependant, en dépit des progrès réalisés dernièrement dans la compréhension des effets induits par la présence d'atomes de fluor, la prédiction de ces effets au sein d'une molécule spécifique reste difficile. De plus, par comparaison avec la synthèse de composés porteurs d'un motif CF₃, peu de méthodes de synthèse de synthons mono- et difluorés ont été développées à ce jour, limitant le développement d'analogues potentiellement actifs.

C'est dans ce contexte que nous avons choisi d'allier les caractéristiques singulières du cyclopropane et du fluor afin de concevoir de nouveaux synthons cyclopropaniques monofluorés qui auront sans conteste un intérêt particulier en chimie biologique.

III - Les cyclopropanes monofluorés

III.1 - Généralités

Comme énoncé précédemment, la présence d'un atome de fluor au sein d'une molécule permet de modifier ses propriétés physico-chimiques et/ou biologiques. Dans le cas particulier des cyclopropanes, l'incorporation d'un fluor sur le cycle entraîne une augmentation de sa réactivité. Plusieurs théories ont été avancées pour tenter d'expliquer ce phénomène.

L'explication proposée par Hoffmann³⁹ et Günter⁴⁰ en 1970 met en cause le caractère π -donneur du fluor. La conjugaison avec le cyclopropane aurait pour effet d'allonger, et donc d'affaiblir, les liaisons carbone-carbone.

Quelques années plus tard, Schleyer⁴¹ met en avant le caractère σ -accepteur du fluor dû à sa forte électronégativité. La distribution électronique sur le cycle étant vivement perturbée, les liaisons vicinales (C₁-C₂ et C₁-C₃) se trouvent raccourcies et la liaison basale (C₂-C₃) est allongée (Figure 12).

³⁹ a) R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 2907-2909 ; b) R. Hoffmann, W.-D. Stohrer, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6941-6948.

⁴⁰ H. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 5173-5176.

⁴¹ T. Clark, G. W. Spitznagel, R. Klose, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4412-4419.

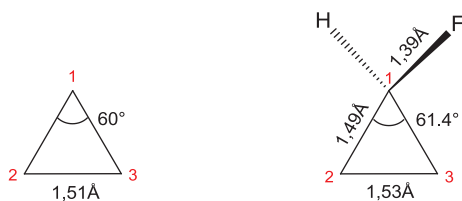


Figure 12. Modification des longueurs et angles de liaison d'un cyclopropane monofluoré

Enfin, Bent,⁴² Bernett⁴³ et Kollmar⁴⁴ ont postulé que l'atome de fluor modifiait l'hybridation du carbone auquel il est lié. En effet, afin d'obtenir la disposition la plus stable, les trois liaisons carbone-carbone du cyclopropane sont issues du recouvrement d'orbitales ayant un caractère p marqué, conférant aux atomes du cycle une hybridation spécifique principalement sp^2 . Parallèlement, le fluor forme une liaison avec le carbone par recouvrement des orbitales p de ce dernier car cela est le plus favorable énergétiquement. Par conséquent, la présence du fluor va influencer sur les recouvrements orbitaux des liaisons carbone-carbone, et donc sur la tension de cycle en augmentant l'angle de liaison $C_2-C_1-C_3$. Cela aura pour effet d'allonger la liaison basale.

Depuis, d'autres études théoriques et expérimentales des effets du fluor sur le profil électronique, les longueurs et les angles de liaisons ont été menées confirmant ces hypothèses.⁴⁵ Cette désymétrisation inhabituelle des cyclopropanes monofluorés est à l'origine de l'accroissement de leur réactivité.

III.2 – Intérêts biologiques des cyclopropanes monofluorés

Le développement d'analogues fluorés de molécules actives est une stratégie courante en chimie médicinale. Ainsi, de nombreuses molécules d'intérêt biologique possédant un cyclopropane monofluoré ont été reportées dans la littérature.

- Inhibiteurs de monoamines oxydases

Par exemple, le groupe de Haufe a développé des analogues fluorés du tranylcypromine (Parnate®, Jatrosom®),⁴⁶ un inhibiteur des monoamines oxydases MAO-A et MAO-B (Figure 13).

⁴² H. A. Bent, *J. Chem. Phys.* **1960**, 33, 1259-1261.

⁴³ W. A. Bernett, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1772-1776.

⁴⁴ S. Durmaz, H. Kollmar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 6942-6945.

⁴⁵ a) D. Cremer, E. Kraka, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3811-3819 ; b) K. B. Wiberg, M. Marquez, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2932-2938 ; c) P. Rademacher, *Struct. Chem.* **2006**, 7, 19-25.

⁴⁶ a) T. C. Rosen, G. Haufe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1397-1405 ; b) T. C. Rosen, S. Yoshida, K. L. Kirk, G. Haufe, *ChemBioChem* **2004**, 5, 1033-1043 ; c) K. L. Kirk, S. Yoshida, G. Haufe, *Fluorine and Health*, Elsevier B. V., Amsterdam, Neth **2008**, 661-697.

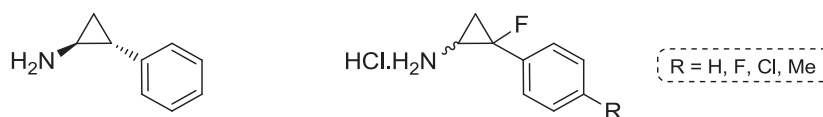


Figure 13. Structure du tranilcypromine et de ses analogues fluorés

Il a montré que le profil pharmacocinétique était fortement dépendant de la nature ainsi que de la configuration absolue et relative des substituants sur le cyclopropane. Par exemple, le pK_a des dérivés fluorés est plus faible que celui du tranilcypromine et les composés de configuration cisoïde se sont révélés être moins basiques que les composés de configuration transoïde correspondants. De plus, la perméabilité membranaire, dépendant fortement de la nature du groupement R, est améliorée par la présence de l'atome de fluor et une meilleure lipophilie a été observée.

Enfin, l'évaluation biologique de ces composés a montré que certains des analogues fluorés présentaient une meilleure activité inhibitrice que le tranilcypromine, inhibiteur de référence.⁴⁷

Ces dernières années, les récepteurs métabotropiques du glutamate (mGluR) ont fait l'objet d'intenses recherches dans le cadre de nouveaux traitements contre les maladies neurodégénératives. Le principal défi est de trouver des molécules actives mais surtout sélectives d'un sous-groupe de ces récepteurs, d'où l'incorporation de contraintes cycliques.

- Inhibiteurs sélectifs des récepteurs de type mGluR2/3

Des analogues contraints fluorés de l'agoniste bicyclique LY354740 ont été développés et ceux-ci ont montré une affinité et une activité similaires à ce dernier, en particulier dans le cas du MGS0022.⁴⁸ En revanche, l'ajout d'une fonction carbonyle sur le cyclopentane a considérablement augmenté l'activité par voie orale, faisant du composé MGS0028 l'un des meilleurs agonistes des récepteurs mGluR2/3 connu à ce jour (Figure 14).

⁴⁷ a) S. Yoshida, O. G. J. Meyer, T. C. Rosen, G. Haufe, S. Ye, M. J. Sloan, K. L. Kirk, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1796-1806 ; b) T. C. Rosen, S. Yoshida, R. Fröhlich, K. L. Kirk, G. Haufe, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5860-5871 ; c) S. Yoshida, T. C. Rosen, O. G. J. Meyer, M. J. Sloan, S. Ye, G. Haufe, K. L. Kirk, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2645-2652 ; d) S. Ye, S. Yoshida, R. Fröhlich, G. Haufe, K. L. Kirk, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2489-2499 ; e) S. Hruschka, T. C. Rosen, S. Yoshida, K. L. Kirk, R. Fröhlich, B. Wibbeling, G. Haufe, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7148-7166 ; f) S. Hruschka, S. Yoshida, K. L. Kirk, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 875-880.

⁴⁸ A. Nakazato, T. Kumagai, K. Sakagami, R. Yoshikawa, Y. Suzuki, S. Chaki, H. Ito, T. Taguchi, S. Nakanishi, S. Okuyama, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4893-4909.

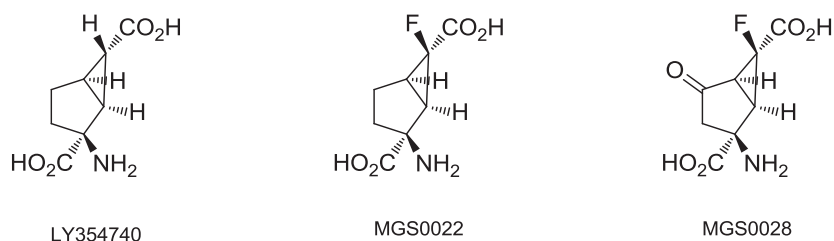


Figure 14. Agonistes sélectifs des récepteurs mGluR2/3

D'autres modifications structurales ont conduit à la découverte d'inhibiteurs antagonistes des récepteurs mGluR2/3.⁴⁹ À titre d'exemple, le substrat MGS0039 possède une affinité et une activité antagoniste comparables au composé non fluoré et la biodisponibilité n'a été que légèrement améliorée (Figure 15a). Toutefois, les résultats les plus remarquables ont été observés lors de la synthèse de prodrogues du MGS0039 portant une fonction ester.⁵⁰ Celles-ci sont efficacement métabolisées *in vivo* pour former l'acide carboxylique biologiquement actif grâce à l'effet électroattracteur du fluor en position α , améliorant grandement la biodisponibilité par administration orale.

La fluoration de la molécule LY341495 par les mêmes auteurs en α de l'acide carboxylique présent sur le cyclopropane a également conduit à une amélioration de la biodisponibilité orale (Figure 15b).⁵¹

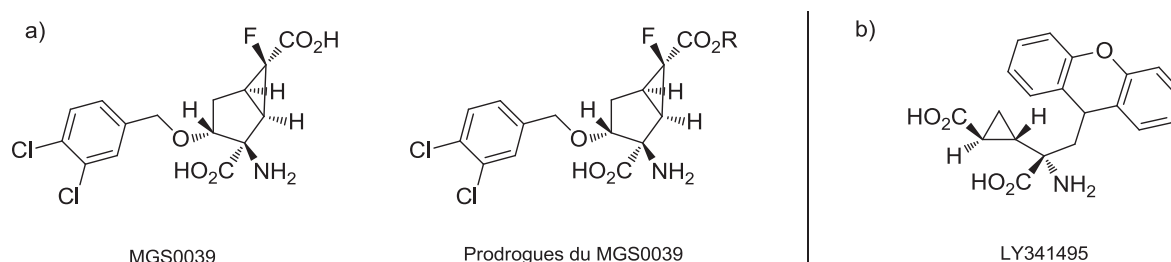


Figure 15. Antagonistes sélectifs des récepteurs mGluR2/3

• Inhibiteurs sélectifs des récepteurs de type mGluR4

Dernièrement, notre groupe de recherche s'est tourné vers la synthèse d'analogues contraints fluorés de l'acide glutamique potentiellement actifs sur les récepteurs de type mGluR4 (Figure 16a).⁵² La sélectivité et l'affinité avec ces récepteurs sont gouvernées par l'acidité de la fonction distale R.^{1 53}

⁴⁹ a) A. Nakazato, K. Sakagami, A. Yasuhara, H. Ohta, R. Yoshikawa, M. Itoh, M. Nakamura, S. Chaki, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4570-4587 ; b) A. Yasuhara, K. Sakagami, R. Yoshikawa, S. Chaki, M. Nakamura, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3405-3420.

⁵⁰ A. Yasuhara, M. Nakamura, K. Sakagami, T. Shimazaki, R. Yoshikawa, S. Chaki, H. Ohta, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4193-4207.

⁵¹ K. Sakagami, A. Yasuhara, S. Chaki, R. Yoshikawa, Y. Kawakita, A. Saito, A. Taguchi, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4359-4366.

⁵² G. Lemonnier, C. Lion, J.-C. Quirion, J.-P. Pin, C. Goudet, P. Jubault, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 4716-4726.

⁵³ C. Selvam, C. Goudet, N. Oueslati, J.-P. Pin, F. C. Acher, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4656-4664.

Nous avons donc postulé que la présence d'un atome de fluor augmenterait l'acidité de celle-ci et par conséquent l'effet agoniste de l'inhibiteur.

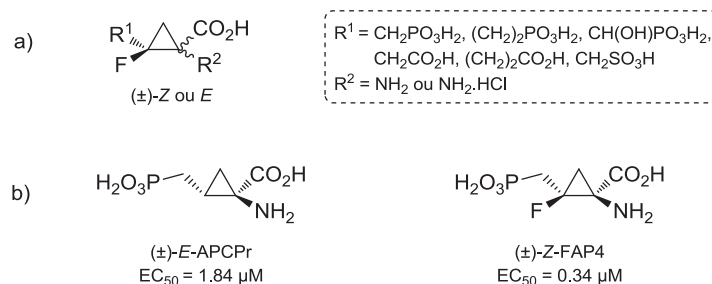


Figure 16. Agonistes sélectifs des récepteurs mGluR4

Après avoir été testés *in vitro* sur les récepteurs mGluR4, tous ces composés ont montré une activité agoniste intéressante. Le résultat le plus significatif concerne le substrat racémique (±)-Z-FAP4, qui s'est révélé être sept fois plus actif que l'inhibiteur non fluoré correspondant (±)-E-APCPr développé par le groupe de Acher (Figure 16b).⁵⁴

- Analogue fluoré de la Ciprofloxacin

La Ciprofloxacin (Ciflox®), antibiotique de la famille des fluoroquinolones développé et commercialisé par Bayer, a été modifiée en remplaçant le groupement cyclopropyle en position N-1 de la quinolone par un groupement fluorocyclopropyle (Figure 17). La lipophilie du substrat a diminué grâce à la présence de l'atome de fluor, réduisant la génotoxicité de ces molécules.⁵⁵

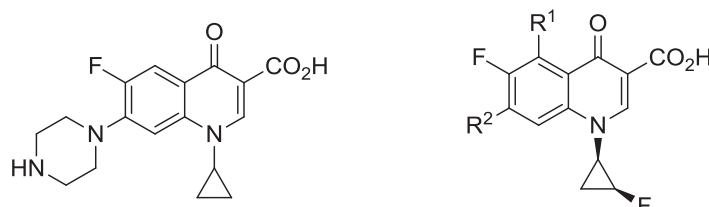


Figure 17. La Ciprofloxacin et ses analogues fluorés

- Analogue cyclopropanique fluoré de l'acide valproïque

En 2009, Yagen a tiré profit de la combinaison de l'atome du fluor et du cyclopropane pour la préparation d'analogues de l'acide valproïque.⁵⁶ Ce médicament antiépileptique, également très utilisé pour le traitement de troubles bipolaires et de migraines, présente de sérieux effets

⁵⁴ P. Sibille, S. Lopez, I. Brabet, O. Valenti, N. Oueslati, F. Gaven, C. Goudet, H.-O. Bertrand, J. Neyton, M. J. Marino, M. Amalric, J.-P. Pin, F. C. Acher, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3585-3595.

⁵⁵ a) S. Atarashi, M. Imamura, Y. Kimura, A. Yoshida, I. Hayakawa, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3444-3448 ; b) Y. Kimura, S. Atarashi, K. Kawakami, K. Sato, I. Hayakawa, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344-3352 ; c) H. Inagaki, S. Miyauchi, R. N. Miyauchi, H. C. Kawato, H. Ohki, N. Matsuhashi, K. Kawakami, H. Takahashi, M. Takemura, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1005-1015 ; d) H. Inagaki, H. Takahashi, M. Takemura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5193-5198.

⁵⁶ N. Pessah, M. Bialer, B. Wlodarczyk, R. H. Finnell, B. Yagen, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2233-2242.

secondaires tels que l'hépatotoxicité ou la tératogénicité. L'analogue fluoré contraint (Figure 18) a conduit à une nette amélioration du profil pharmacologique : l'effet tératogène a disparu au profit d'une meilleure activité. De plus, les deux centres quaternaires en position β de l'acide carboxylique permettent d'éviter la dégradation du substrat en métabolites hépatotoxiques.

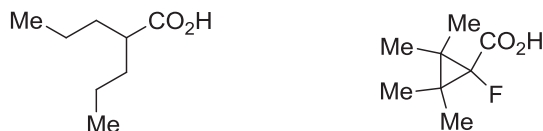


Figure 18. Acide valproïque et son analogue cyclopropanique fluoré

- Analogues cyclopropaniques fluorés de nucléosides

Durant cette dernière décennie, la synthèse d'analogues cyclopropaniques fluorés de nucléosides a connu un essor important. Il a été démontré que l'incorporation d'un atome de fluor stabilisait la liaison glycosidique qui n'est alors plus sujette aux hydrolyses enzymatiques.⁵⁷ De plus, comme évoqué précédemment, le remplacement du ribose par un cyclopropane a ouvert la voie à une nouvelle famille de nucléosides contraints. Plusieurs groupes ont choisi de combiner ces deux entités.⁵⁸

Le groupe de Haufe a développé les diastéréoisomères *Z* et *E* de nucléosides de type A (Figure 19a). L'activité antivirale de ces composés a été évaluée, et il apparaît que le dérivé de la guanosine de configuration *Z* présente une très bonne spécificité pour les deux types de virus de l'herpès HSV-1 et HSV-2.⁵⁹

Hong, quant à lui, s'est intéressé à la synthèse d'analogues de nucléosides de type B (Figure 19b). Le composé dérivé de l'uridine possède une activité intéressante anti-CMVH ($EC_{50} = 10.61 \mu\text{g/mL}$)⁶⁰.

Enfin, le groupe de Zemlicka s'est dirigé vers la conception d'analogues de nucléosides de type C (Figure 19c) et les cyclopropanes fluorés dihydroxylés ont révélé une activité anti-herpétique significative.⁶¹

⁵⁷ E. Marquez, B. B. Lim, J. J. Barchi, M. C. Nicklaus, in *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents* (Eds.: C. K. Chu, D. C. Baker), Plenum, New York, **1993**, pp. 265-284.

⁵⁸ a) Y. R. Lee, J.-H. Park, R. Jeon, L. S. Jeong, M. W. Chun, H.-D. Kim, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2001**, 20, 677-679 ; b) J.-H. Park, M.-H. Choi, L. S. Jeong, M. W. Chun, H.-D. Kim, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2003**, 22, 955-957.

⁵⁹ T. C. Rosen, E. De Clercq, J. Balzarini, G. Haufe, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 229-237.

⁶⁰ a) A. Kim, J. H. Hong, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 487-493 ; b) C. H. Oh, J. H. Hong, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2007**, 26, 403-411.

⁶¹ a) S. Zhou, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, S. Matsumi, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6964-6972 ; b) S. Zhou, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, S. Tamiya, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6120-6128 ; c) S. Zhou, J. Zemlicka, E. R. Kern, J. C. Drach, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2007**, 26, 231-243.

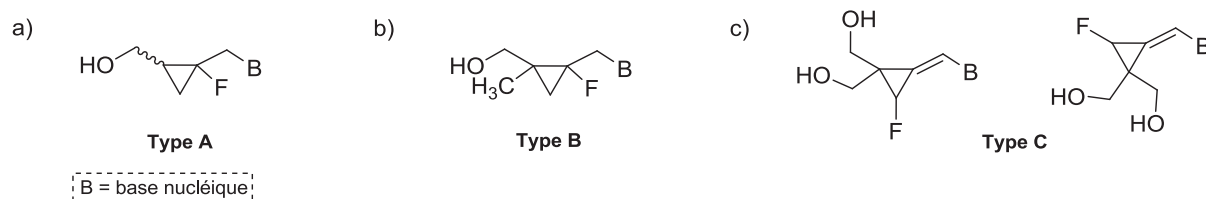


Figure 19. Analogues fluorés cyclopropaniques de nucléosides

- Inhibiteur de la tyrosine kinase 2 (TK2)

Cette année, l'impact positif de la présence d'un cyclopropane monofluoré sur le profil thérapeutique d'une molécule a de nouveau été mis en avant. Le groupe de Magnuson a réalisé des études de relation structure-activité sur le motif cyclopropanique et la partie 2,6-dichlorophényle du composé **3**, inhibiteur de la tyrosine kinase 2 (TK2).⁶² Quelques modifications, dont notamment l'ajout d'un atome de fluor sur le cycle à trois chaînons, ont conduit à une meilleure activité biologique et une sélectivité accrue (Figure 20).

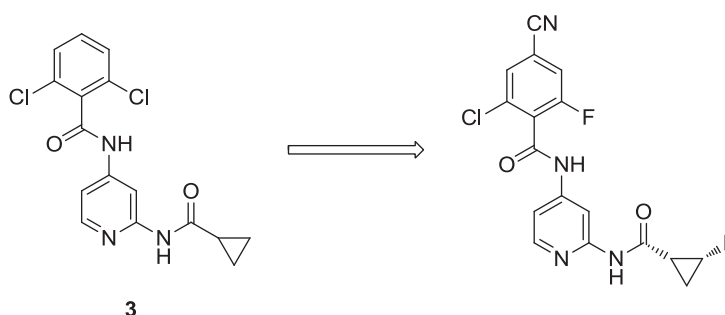


Figure 20. Inhibiteurs de la tyrosine kinase 2

- Analogue fluoré d'un pyréthriinoïde

Par ailleurs, l'application de ces cyclopropanes fluorés a également été reportée dans l'industrie agrochimique. Le pyréthriinoïde fluoré **4** synthétisé par Neal⁶³ a montré une activité insecticide significative (Figure 21).

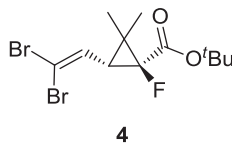


Figure 21. Analogue fluoré de pyréthriinoïde

⁶² J. Liang, A. van Abbema, M. Balazs, K. Barrett, L. Berezhkovsky, W. Blair, C. Chang, D. Delarosa, J. DeVoss, J. Driscoll, C. Eigenbrot, N. Ghilardi, P. Gibbons, J. Halladay, A. Johnson, P. B. Kohli, Y. Lai, Y. Liu, J. Lyssikatos, P. Mantik, K. Menghrajani, J. Murray, I. Peng, A. Sambrone, S. Shia, Y. Shin, J. Smith, S. Sohn, V. Tsui, M. Ultsch, L. C. Wu, Y. Xiao, W. Yang, J. Young, B. Zhang, B. Zhu, S. Magnuson, *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4521-4536.

⁶³ T. B. Patrick, B. E. Neal, *Synlett* **1996**, 1227-1228.

À la vue des exemples précédemment évoqués, l'atome de fluor associé au motif cyclopropanique peut être utilisé dans de nombreuses applications biologiques dans le but d'augmenter la biodisponibilité, la sélectivité et/ou l'activité biologique. Les cyclopropanes fluorés possèdent donc un fort potentiel synthétique en chimie organique et plusieurs méthodologies spécifiques à la préparation de ces composés ont été publiées au cours de ces dernières décennies.

III.3 - Méthodes de synthèse des cyclopropanes fluorés

Ce paragraphe a pour objectif de décrire trois voies classiques de cyclopropanation appliquées en version fluorée en les illustrant par des exemples récents de la littérature.⁶⁴ Ces trois stratégies de synthèse sont :

- l'addition de carbènes fluorés sur des oléfines,
- l'addition de carbènes sur des oléfines fluorées,
- la cyclopropanation *via* une réaction de type Michael Initiated Ring Closure (MIRC).

III.3.1 - Addition de fluorocarbènes sur les oléfines

III.3.1.1 – À partir des halogénométhanes

L'utilisation de carbènes fluorés formés *in situ* à partir d'halogénométhanes a été la première stratégie envisagée pour accéder aux cyclopropanes monofluorés.⁶⁵

III.3.1.1.a) Fluorocarbènes

L'addition du fluorocarbène [CHF], provenant essentiellement de la déhalogénéation des précurseurs CH₂Br₂ ou CH₂I₂, a été initiée par Schlosser et Heinz en 1968.⁶⁶ Malheureusement, les rendements obtenus par leur stratégie n'ont jamais excédé 10% (Schéma 2).

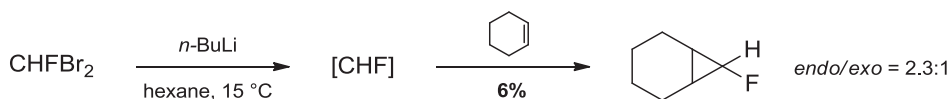


Schéma 2. Approche de Schlosser et Heinz

Quelques années plus tard, Nishimura et Furukawa ont publié la formation d'un fluorocyclopropane avec un rendement de 91% et une bonne stéréosélectivité grâce à une réaction de cyclopropanation

⁶⁴ a) T. Taguchi, M. Okada, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 279-283 ; b) E. David, G. Milanole, P. Ivashkin, S. Couve-Bonnaire, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14904-14917.

⁶⁵ Revues sur l'utilisation de carbènes fluorés : a) D. L. S. Brahms, W. P. Dailey, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585-1632 ; b) W. R. Dolbier, M. A. Battiste, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071-1098.

⁶⁶ M. Schlosser, G. Heinz, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 849-850 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 820-821.

de type Simmons-Smith en activant le CHF_2I par le diéthylzinc.⁶⁷ Leur méthode a inspiré l'équipe de Tamura en 1992,⁶⁸ permettant la synthèse de cyclopropylamines monofluorées (Schéma 3).

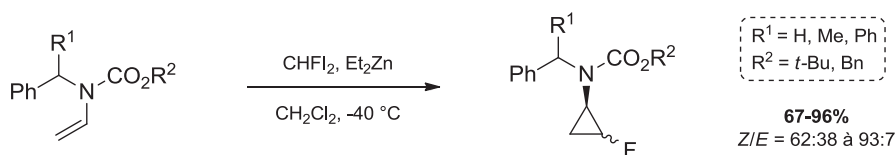


Schéma 3. Synthèse de cyclopropylamines fluorées

D'autres méthodes d'activation de CHF_2I ont également été explorées telles que l'utilisation de cuivre par Fujiwara⁶⁹ ou la voie photochimique proposée par Hahnfeld et Burton.⁷⁰

Au cours de cette année, la cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective d'alcools allyliques *via* l'utilisation d'un carbénoïde fluoré a été explorée par le groupe de Charette.⁷¹ L'activation du CHF_2I par le iodoéthylzinc conduit intermédiairement à l'iodure de difluorométhylzinc, puis un échange halogène-halogène permet d'accéder au carbénoïde réactif **5** (Schéma 4a). Ce phénomène d'échange avait précédemment été observé par le même groupe lors de réactions de cyclopropanation à partir d'alcools allyliques et de carbénoïdes de zinc non fluorés.⁷² La combinaison de CHF_2I et du iodoéthylzinc constitue une méthodologie alternative à l'emploi de CHF_2I , réactif onéreux et peu accessible. La stéréochimie des centres stéréogènes est contrôlée par le ligand chiral de type dioxaborolane **6**. Les monofluorocyclopropanes sont obtenus avec de bons rendements et une configuration relative majoritairement *trans* entre l'atome de fluor et la fonction alcool (Schéma 4b).

⁶⁷ a) J. Nishimura, J. Furukawa, *J. Chem. Soc. D*, **1971**, 1375-1376 ; b) J. Nishimura, J. Furukawa, *Chem. Comm.* 1971, 1375-1376.

⁶⁸ a) O. Tamura, M. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Katoh, K. Nakatani, M. Kamada, I. Hayakawa, T. Akiba, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3483-3486 ; b) O. Tamura, M. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Katoh, K. Nakatani, M. Kamada, I. Hayakawa, T. Akiba, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, 50, 3889-3904.

⁶⁹ N. Kawabata, M. Tanimoto, S. Fujiwara, *Tetrahedron* **1979**, 35, 1919-1923.

⁷⁰ J. L. Hahnfeld, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 1819-1822.

⁷¹ L.-P. B. Beaulieu, J. F. Schneider, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7819-7822.

⁷² a) L.-P. B. Beaulieu, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11829-11832 ; b) L.-P. B. Beaulieu, L. E. Zimmer, A. Gagnon, A. B. Charette, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 14784-14791.

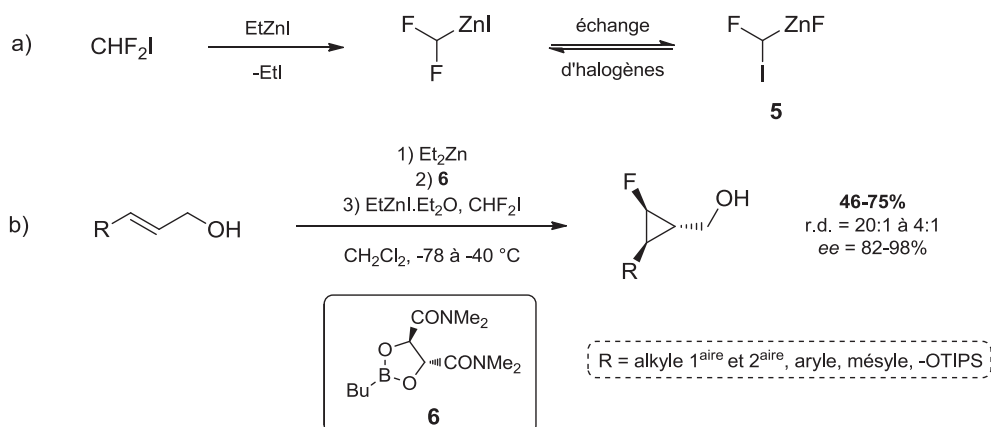
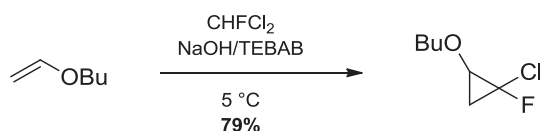


Schéma 4. Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective à partir d'un carbénoïde fluoré

III.3.1.1.b) Chloro- et bromofluorocarbènes

Une attention plus importante a été portée aux halogénofluorocarbènes en raison de la disponibilité de leurs précurseurs (CFCl_3 , CFClBr_2 , CHFCl_2 ou CHFBr_2) et de l'obtention de meilleurs rendements de cyclopropanation. De plus, l'atome de chlore ou l'atome de brome situé en position géminal au fluor sur le cyclopropane peut être aisément remplacé par un atome d'hydrogène avec rétention de configuration.⁷³

Le premier exemple de l'utilisation d'un halogénofluorocarbène a été publié en 1957 par Parham et Twelves.⁷⁴ Il est à noter que dans la plupart des cas, la déhydrohalogénéation du précurseur permettant de générer le carbène est réalisée *via* une catalyse par transfert de phase (Schéma 5).⁷⁵

Schéma 5. Génération du chlorofluorocarbène [CFCl] *via* une catalyse par transfert de phase

Une autre stratégie utilisant des composés organomercuriques de type PhHgCFX_2 comme précurseurs d'halogénofluorocarbènes a été envisagée par Seyferth en 1970.⁷⁶ Cette méthode s'est révélée efficace aussi bien sur des alcènes riches que pauvres en électrons. Divers cyclopropanes

⁷³ a) J. P. Oliver, U. V. Rao, M. T. Emerson, *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 3419-3425 ; b) T. Ando, H. Yamanaka, F. Namigata, W. Funasaka, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 33-38.

⁷⁴ W. E. Parham, R. R. Twelves, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 730-734.

⁷⁵ a) P. Weyerstahl, G. Blume, C. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3869-3872 ; b) P. Weyerstahl, R. Mathias, G. Blume, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 611-612 ; c) M. Schlosser, V. C. Le, *Helv. Chim. Acta* **1975**, 58, 2595-2604 ; d) H. Molines, T. Nguyen, C. Wakselman, *Synthesis* **1985**, 754-755 ; e) M. Christl, M. Schreck, T. Fischer, M. Rudolph, D. Moigno, H. Fischer, S. Deuerlein, D. Stalke, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11256-11265.

⁷⁶ a) D. Seyferth, K. V. Darragh, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1297-1302 ; b) D. Seyferth, C. K. Haas, S. P. Hopper, *J. Organomet. Chem.* **1971**, 33, C1-C3.

fluorés ont ainsi été obtenus avec d'excellents rendements (Schéma 6). Cependant, en raison de la haute toxicité des composés du mercure, cette voie de synthèse est aujourd'hui très peu utilisée.

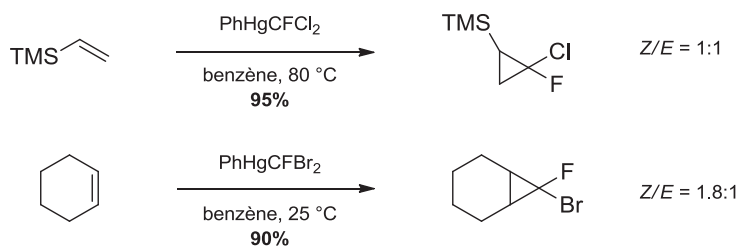


Schéma 6. Utilisation de composés organomercuriques de type PhHgCFX_2

III.3.1.1.c) Fluorocarbéthoxycarbènes

Le groupe de Seyferth a également développé la synthèse d' α -fluorocyclopropanecarboxylates à partir de fluorocarbéthoxycarbènes obtenus par la décomposition thermique de composés organomercuriques de formule générale $\text{PhHgCFXCO}_2\text{R}$ (Schéma 7).⁷⁷

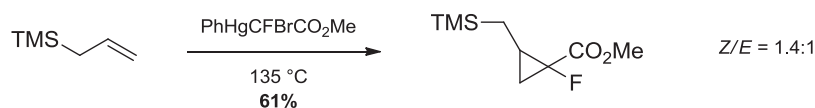


Schéma 7. Formation d'un α -fluorocyclopropanecarboxylate

III.3.1.1.d) (Alkynyl)fluorocarbènes

Les (alkynyl)fluorocarbènes peuvent également subir une réaction de cyclopropanation pour accéder aux 1-fluoro-1-alkynylcyclopropanes avec une bonne stéréosélectivité *exo*.⁷⁸ Ces carbènes sont générés à partir de 1,1,3-tribromo-1-fluoroalcanes par activation en milieu basique avec *t*-BuOK, ou par une catalyse par transfert de base (Schéma 8).

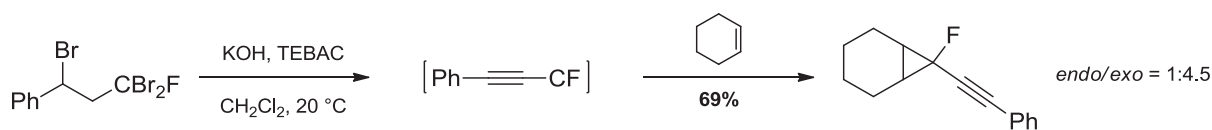


Schéma 8. Synthèse de 1-fluoro-1-alkynylcyclopropanes

⁷⁷ D. Seyferth, R. A. Woodruff, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4031-4039.

⁷⁸ K. N. Shavrin, V. D. Gvozdev, O. M. Nefedov, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2002**, *51*, 1237-1253.

D'autres voies de préparation de carbènes fluorés à partir d'halogénométhanés ont été publiées telles que l'électrolyse de CFBr_3 ,⁷⁹ la métallation d'halométhanés par le $n\text{-BuLi}$,⁸⁰ l'utilisation de titane⁸¹ ou encore de la combinaison Mg/LiCl .⁸²

L'emploi des halogénométhanés reste toutefois limité en raison du peu de diversité structurale des fluorocarbènes disponibles. Les substrats doivent également être compatibles avec des conditions réactionnelles parfois drastiques (basicité, température). De plus, le protocole de Montréal interdit aujourd'hui l'utilisation des halogénométhanés précurseurs (CFC et halons) dans le cadre de la protection de la couche d'ozone.

III.3.1.2 – À partir des fluorodiazirines

L'autre méthode de formation de carbènes fluorés est la décomposition thermique ou photochimique d' α -fluorodiazirines.⁸³ Ces composés, découverts au milieu des années 1980, proviennent de bromo- ou de chlorodiazirines par un échange fluor-brome ou fluor-chlore en présence de fluorure de tétra- n -butylammonium (Schéma 9).⁸⁴

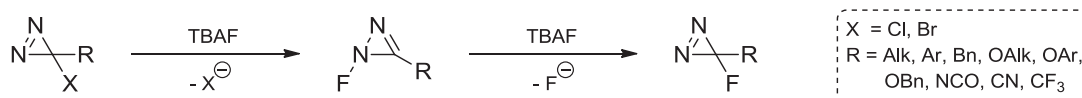


Schéma 9. Préparation des fluorodiazirines

Des (alcoxy)fluoro- et (aryloxy)fluorocarbènes ont ainsi été préparés par Moss à partir de ces diazirines α -fluorées.⁸⁵ Grâce à des calculs d'énergie d'activation, il a montré que ces carbènes étaient plus nucléophiles que les halogénofluorocarbènes et que leur réactivité dépendait essentiellement de la nature du groupement lié à l'atome d'oxygène (Schéma 10).⁸⁶

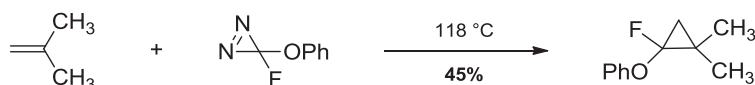


Schéma 10. Exemple d'addition d'un (aryloxy)fluorocarbène sur l'iso-butylène

⁷⁹ a) V. E. Petrosyan, M. E. Niyazymbetov, *Usp. Khim.* **1989**, 58, 1105-1121 ; b) V. E. Petrosyan, M. E. Niyazymbetov, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58, 644-653.

⁸⁰ D. J. Burton, J. L. Hahnfeld, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 828-831.

⁸¹ W. R. Dolbier, C. R. Burkholder, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 589-594.

⁸² a) C.-M. Hu, M.-H. Tu, *J. Fluorine Chem.* **1994**, 67, 9-10 ; b) T. B. Patrick, U. P. Dalah, *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 470-473.

⁸³ a) D. P. Cox, R. A. Moss, J. Terpinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6513-6514 ; b) R. A. Moss, M. Fedorynski, J. Terpinski, D. Z. Denney, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 419-422.

⁸⁴ a) R. A. Mitsch, E. W. Neuvar, R. J. Koshar, D. H. Dybvig, *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 2, 371-375 ; b) W. P. Dailey, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5801-5804 ; c) R. A. Moss, G. Chu, R. R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2408-2409.

⁸⁵ R. A. Moss, M. Zhang, K. Krogh-Jespersen, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3476-3479.

⁸⁶ R. A. Moss, G. Kmiecik-Lawrynowicz, K. Krogh-jespersen, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2168-2172.

Des 1-fluoro-1-arylcyclopropanes ont également été synthétisés par la même équipe en 1992.⁸⁷ À titre d'exemple, l'*ortho*- et le *mé*ta-(pyridyl)-fluorocarbènes, générés par la photolyse des diazirines correspondantes, ont été additionnés sur l'*iso*-butylène avec de bons rendements (Schéma 11).

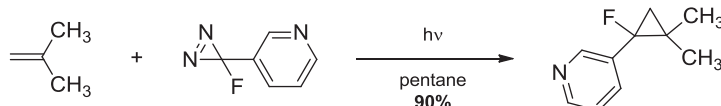


Schéma 11. Formation du 1-fluoro-1-*mé*ta-(pyridyl)cyclopropane

Enfin, plus récemment, ce groupe a exploré la formation du (pentafluorophényl)fluorocarbène par décomposition photochimique de la diazirine **7** avec une excellente stéréospécificité supérieure à 99% (Schéma 12).⁸⁸

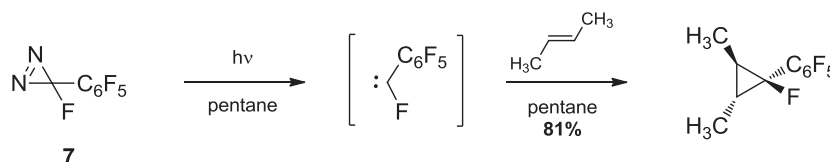


Schéma 12. Cyclopropanation à partir d'un (pentafluorophényl)fluorocarbène

Bien qu'efficaces, les α -fluorodiazirines sont rarement utilisées en raison de leur instabilité (composés explosifs). La formation de sous-produits est également observée, notamment l'autocondensation du carbène fluoré. Enfin, les oléfines compatibles avec cette stratégie ne sont que très peu fonctionnalisées.

III.3.2 - Addition de carbènes sur des fluorooléfines

Deux méthodes classiques de cyclopropanation d'oléfines appliquées aux alcènes fluorés ont permis l'accès à divers cyclopropanes monofluorés hautement fonctionnalisés : la cyclopropanation de Simmons-Smith et l'utilisation de dérivés diazoalcanes et diazoesters.

III.3.2.1 – Cyclopropanation de Simmons-Smith

La cyclopropanation de Simmons-Smith fut adaptée pour la première fois à des alcools allyliques fluorés par Taguchi.⁸⁹ Cette réaction est fortement dépendante de la nature des groupements

⁸⁷ R. A. Moss, E. G. Jang, H.-R. Kim, G.-J. Ho, M. S. Baird, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1427-1430 ; pour des références sur la formation de phénylfluorocarbènes, cf.: a) C. S. Ge, E. A. Jefferson, R. A. Moss, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7549-7552 ; b) T. Ando, Y. Kotoku, H. Yamanaka, W. Funasaka, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2479-2482.

⁸⁸ R. A. Moss, Y. Shen, L. Wang, K. Krogh-Jespersen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4752-4754.

⁸⁹ T. Morikawa, H. Sasaki, K. Mori, M. Shiro, T. Taguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 3189-3193.

fonctionnels présents sur la double liaison. Un groupe électroattracteur tel que l'atome de fluor est connu pour avoir un effet désactivant sur le transfert du méthylène. En revanche, la présence d'un groupe hydroxyle en position allylique permet d'accélérer la vitesse de la réaction.⁹⁰ La combinaison de ces deux fonctionnalités et l'utilisation d'un large excès du couple Zn/Cu a permis d'accéder aux fluorocyclopropanes avec une excellente stéréospécificité (Schéma 13).

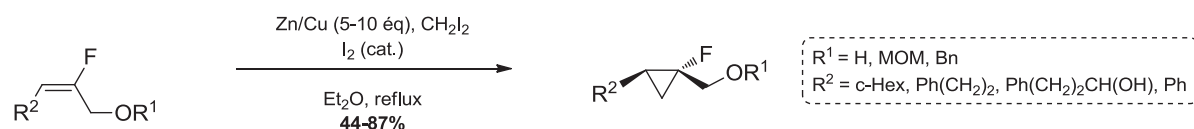


Schéma 13. Cyclopropanation de Simmons-Smith appliquée aux fluorooléfines

Une version hautement diastéréosélective a ensuite été mise en œuvre par le même groupe à partir d'une fluorooléfine dérivée du (*R*)-glycéraldéhyde acétonide (Schéma 14).⁹¹ La stéréosélectivité de la cyclopropanation est orientée par la coordination de l'oxygène allylique de l'auxiliaire chiral avec le zinc, privilégiant une attaque sur la face *Si*.

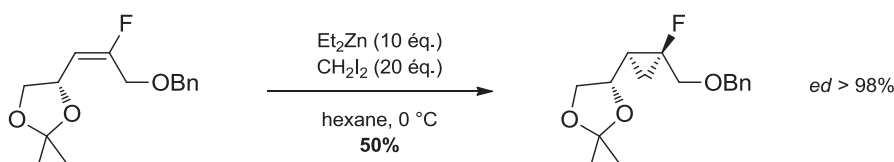


Schéma 14. Cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective

Enfin, en 2001, l'équipe de Cohen a observé que la conversion de l'alcool allylique fluoré en alcoolate de lithium correspondant permettait de diminuer le nombre d'équivalents de réactif de Simmons-Smith (Schéma 15).⁹²

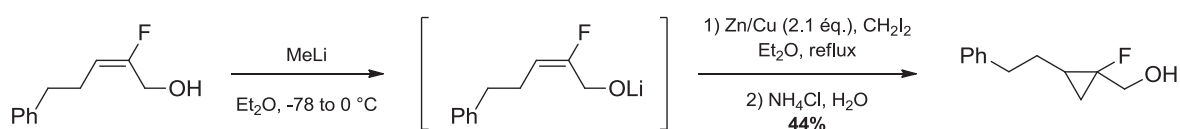


Schéma 15. Approche par la formation de l'alcoolate de lithium

III.3.2.2 – Diazoalcanes et diazoesters

Le traitement d'alcènes fluorés par des carbènes, généralement produits *in situ* par décomposition de composés diazo, ont fait l'objet de plusieurs publications ces dernières années.

⁹⁰ a) S. Winstein, J. Sonnenberg, L. de Vries, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6523-6524 ; b) S. Winstein, J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3235-3244.

⁹¹ T. Morikawa, H. Sasaki, R. Hanai, A. Shibuya, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 97-103.

⁹² D. Cheng, T. Kreethadumrongdat, T. Cohen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2121-2123.

Cette voie de cyclopropanation a été initiée par Walborsky grâce à l'addition du diphényldiazométhane sur l' α -fluoroacrylate d'éthyle (Schéma 16).⁹³ La saponification de l'ester éthylique, suivi d'une résolution du cyclopropane racémique par cristallisation et d'un traitement par le phényllithium a permis d'obtenir un monofluorocyclopropane énantiomériquement pur.

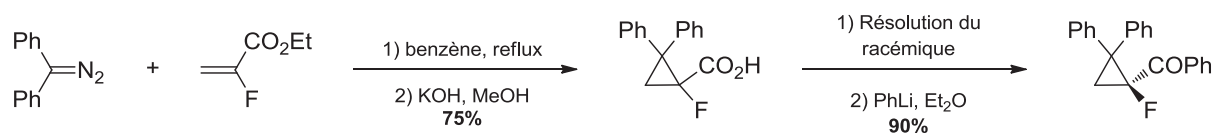


Schéma 16. Addition de diphényldiazométhane sur une fluorooléfine

En 1997, l'équipe de Kirk s'est intéressée à cette stratégie pour synthétiser un aminoacide fluoré contraint.⁹⁴ La décomposition photochimique de la pyrazoline intermédiaire, issue de l'addition du diazométhane sur l' α -fluoroacrylate **8**, a conduit au mélange diastéréoisomérique d'un cyclopropane fluoré avec un excellent rendement. Des aménagements fonctionnels ont ensuite permis d'obtenir la cible désirée. (Schéma 17).

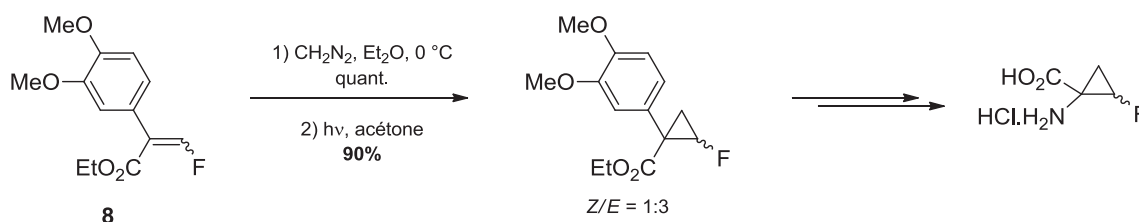


Schéma 17. Formation d'un aminoacide cyclopropanique fluoré

Les diazoalcanes et diazoesters peuvent également se décomposer en présence d'une large gamme de métaux de transition pour former des complexes métal-carbène.

À titre d'exemple, Schlosser a décrit la formation d'analogues fluorés de l'acide chrysanthémique (puissant insecticide), en additionnant des alkyldiazoacétates sur le diène fluoré **9** en présence d'une quantité catalytique d'acétate de rhodium (Schéma 18).⁹⁵ Cependant, cette réaction de cyclopropanation souffre d'un manque de sélectivité car la formation de γ -fluorochrysanthémates a également été observée.

⁹³ H. M. Walborsky, L. E. Allen, H.-J. Traenckner, E. J. Powers, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2937-2941.

⁹⁴ M. J. Sloan, K. L. Kirk, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1677-1680.

⁹⁵ S. Cottens, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1988**, 44, 7127-7144.

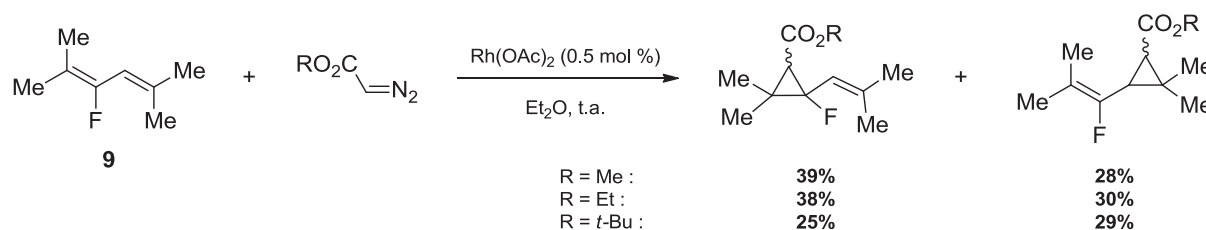


Schéma 18. Synthèse de dérivés fluorés de l'acide chrysanthémique

Les catalyseurs au cuivre permettent également la cyclopropanation d'alcènes fluorés. Taguchi a ainsi développé la synthèse d'agonistes fluorés des récepteurs métabotropiques du glutamate en additionnant le diazométhane sur l'acrylate fluoré **10** en présence du complexe $[\text{Cu}(\text{TBS})_2]$ (TBS = *tert*-butyldiméthylsilyl) (Schéma 19).⁴⁸

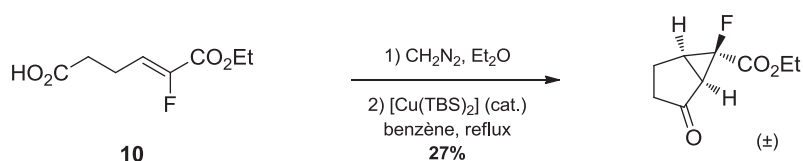


Schéma 19. Décomposition du diazométhane par un complexe de cuivre

Les travaux de Haufe sur l'emploi de complexes de cuivre peuvent également être cités. Bien que le rhodium et le palladium montrent les résultats les plus concluants pour la cyclopropanation d'alcènes non fluorés,⁹⁶ il a prouvé que le cuivre était le métal le plus approprié pour l'addition de composés diazo sur les oléfines substituées par un atome de fluor.⁹⁷ Divers cyclopropanes fluorés ont pu être obtenus avec des rendements et des diastéréosélectivités modérés *via* la décomposition du diazoacétate d'éthyle par le complexe $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$. Ensuite, une déracémisation enzymatique par la lipase *Candida rugosa* a ouvert l'accès à un monofluorocyclopropanecarboxylate énantiomériquement enrichi (Schéma 20).

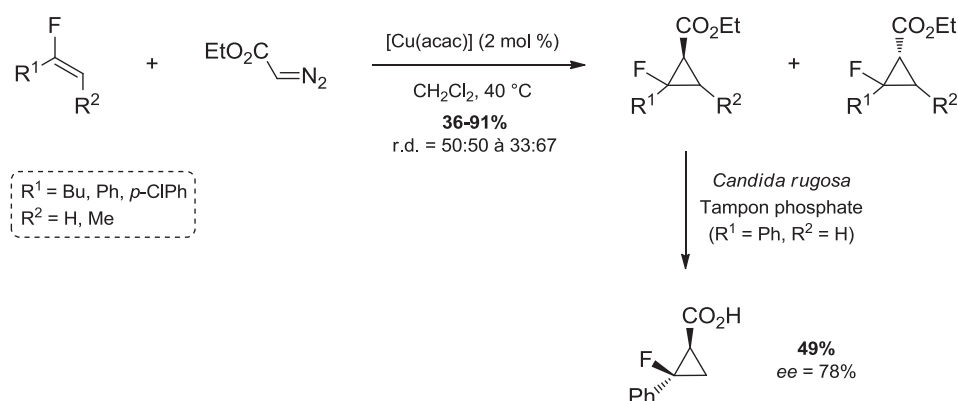


Schéma 20. Décomposition d'un diazoester par un complexe de cuivre

⁹⁶ G. Haufe, T. C. Rosen, O. G. J. Meyer, R. Fröhlich, K. Rissanen, *J. Fluorine Chem.* **2002**, 114, 189-198.

⁹⁷ O. G. J. Meyer, R. Fröhlich, G. Haufe, *Synthesis* **2000**, 1479-1490.

Par la suite, de nombreux travaux ont été menés pour contrôler la dia- et l'énantiosélectivité de l'addition de ces diazoesters. Le groupe de Haufe s'est tourné vers l'utilisation de la bis(oxazoline) chirale **11** afin de contrôler les centres stéréogènes du cyclopropane fluoré.⁹⁷ L'efficacité de la réaction dépend essentiellement de l'encombrement stérique du substituant R² : plus le composé diazo est encombré, plus la dia- et l'énantiosélectivité sont élevées (Schéma 21). Cette stratégie a ensuite été appliquée à la synthèse et à l'évaluation biologique de cyclopropylamines fluorées par les mêmes auteurs.⁴⁶

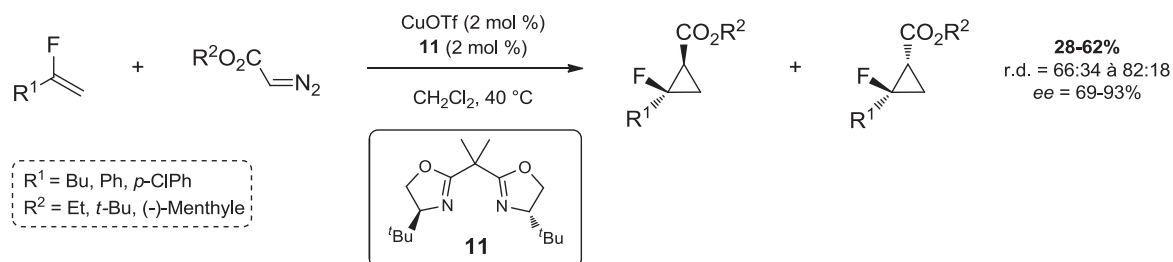


Schéma 21. Cyclopropanation asymétrique *via* l'utilisation d'une bis(oxazoline) chirale

Parallèlement, divers complexes métal-ligand chiraux ont été développés et se sont montrés efficaces. Par exemple, des catalyseurs au rhodium tels que [Rh₂(TBSP)₄] (TBSP = *N*-*p*-(*tert*-butyl)phénysulfonyl proline) ou [Rh₂(DOSP)₄] (DOSP = *N*-*p*-(dodécyl)phénysulfonyl proline)⁹⁸ ont conduit à d'excellents résultats pour l'addition du phényldiazoacétate de méthyle sur le fluorostyrène (Schéma 22).

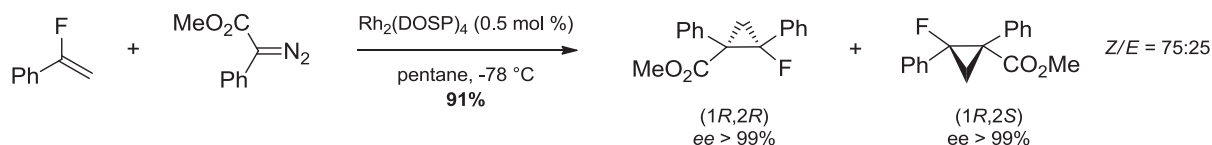


Schéma 22. Cyclopropanation asymétrique par l'utilisation d'un catalyseur chiral au rhodium

Enfin, des versions de cyclopropanation intramoléculaires ont également été publiées, notamment par le groupe de Charette⁹⁹ et celui de Hughes,¹⁰⁰ permettant la formation de composés bicycliques hautement fonctionnalisés (Schéma 23).

⁹⁸ S. Hruschka, R. Fröhlich, P. Kirsch, G. Haufe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 141-148.

⁹⁹ W. Lin, A. B. Charette, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1547-1552.

¹⁰⁰ A. Wong, C. J. Welch, J. T. Kuethe, E. Vazquez, M. Shaimi, D. Henderson, I. W. Davies, D. L. Hughes, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 168-174.

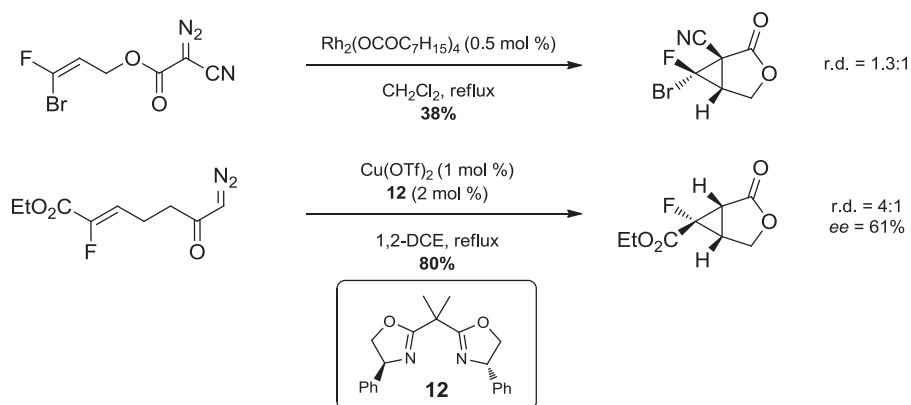


Schéma 23. Cyclopropanations intramoléculaires

III.3.3 - Réactions de type Michael Initiated Ring Closure (MIRC)

III.3.3.1 - Définition

Cette méthode de cyclopropanation a été décrite pour la première fois par Little et Dawson en 1980.¹⁰¹ Elle consiste à former un énolate par l'addition conjuguée d'un nucléophile sur un accepteur de Michael, suivie d'une cyclisation intramoléculaire aboutissant à la formation du cyclopropane.

Ces réactions de type MIRC peuvent être classées en deux catégories selon la nature des substrats. Dans le premier cas, le nucléophile est un carbanion porteur d'un groupe partant (Schéma 24a). Les ylures de sulfoxonium ont été les premiers nucléophiles utilisés pour cette stratégie par Corey et Chaykovsky.¹⁰² Par la suite, d'autres méthodologies impliquant des ylures de soufre,¹⁰³ de phosphonium,¹⁰⁴ de telluronium,¹⁰⁵ d'arsenic¹⁰⁶ ou plus récemment d'ammonium¹⁰⁷ ont été reportées. Dans le deuxième cas, le groupement partant est porté par l'accepteur de Michael (Schéma 24b) et différents nucléophiles peuvent être utilisés.

¹⁰¹ R. D. Little, J. R. Dawson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2609-2612.

¹⁰² E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353-1364.

¹⁰³ a) G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3351-3355 ; b) S. Ye, Z.-Z. Huang, C.-A. Xia, Y. Tang, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2432-2433 ; c) V. K. Aggarwal, C. Hebach, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1419-1427 ; d) R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240-3241 ; e) V. K. Aggarwal, J. P. H. Charmant, D. Fuentes, J. N. Harvey, G. Hynd, D. Ohara, W. Picoul, R. Robiette, C. Smith, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2105-2114 ; f) A. Hartikka, A. T. Slosarczyk, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1403-1409 ; g) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5874-5877 ; h) V. Schulz, M. Davoust, M. Lemarié, J.-F. Lohier, J. Sopkova de Oliveira Santos, P. Metzner, J.-F. Brière, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1745-1748 ; i) Y. Cheng, J. An, L.-Q. Lu, L. Luo, Z.-Y. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 281-284.

¹⁰⁴ A. Thenappan, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2311-2317.

¹⁰⁵ a) S. Ye, L. Yuan, Z.-Z. Huang, Y. Tang, L.-X. Dai, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6257-6260 ; b) W.-W. Liao, K. Li, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13030-13031 ; c) J.-C. Zheng, W.-W. Liao, Y. Tang, X.-L. Sun, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12222-12223.

¹⁰⁶ Y.-H. Zhao, G. Zhao, W.-G. Cao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2462-2467.

¹⁰⁷ a) C. D. Papageorgiou, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 828-831 ; b) N. Bremeyer, S. C. Smith, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2681-2684 ; c) C. C. C. Johansson, N. Bremeyer, S. V. Ley, D. R. Owen, S. C. Smith, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6024-6028.

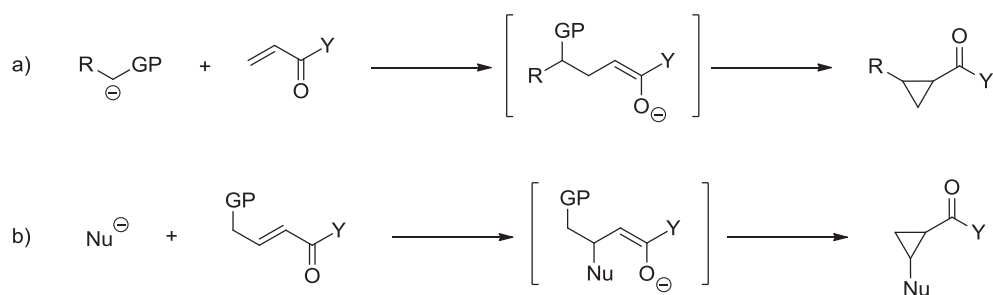


Schéma 24. Cyclopropanation de type Michael Initiated Ring Closure

Il faut attendre le milieu des années 1990 pour voir apparaître la première application de la réaction de type MIRC pour l'élaboration de cyclopropanes monofluorés.

III.3.3.2 - Application à la synthèse de cyclopropanes monofluorés

En 1996, Neal a décrit la synthèse du premier pyréthriinoïde substitué par un atome de fluor en additionnant un ylure de soufre sur un acrylate fluoré (Schéma 25).⁶³

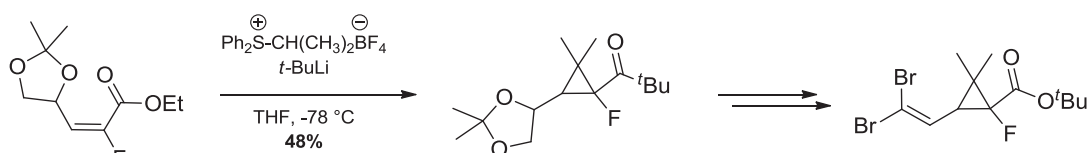
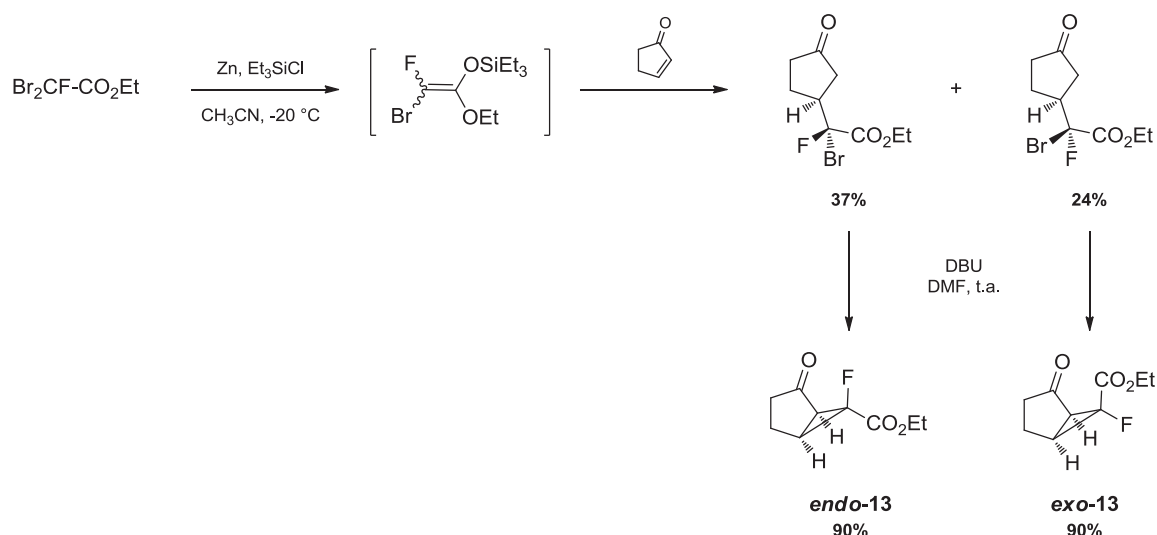


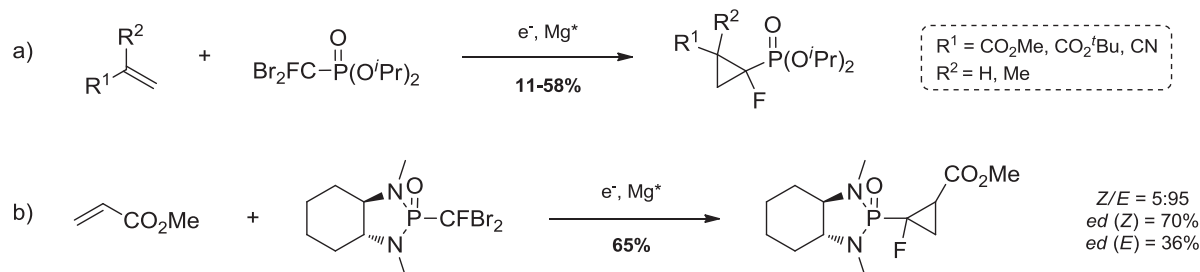
Schéma 25. Synthèse d'un pyréthriinoïde fluoré

La seconde réaction de type MIRC appliquée à la formation d'un cyclopropane fluoré a été reportée par l'équipe de Taguchi.¹⁰⁸ Les composés **exo-13** et **endo-13** sont synthétisés à partir du dibromofluoroacétate d'éthyle et de la cyclopentènone *via* une MIRC séquentielle (Schéma 26). Plus précisément, la méthode employée vise à additionner un dérivé fluoré d'éther d'énol silylé généré *in situ* sur une énone cyclique pour former un adduit de Michael. Un mélange de diastéréoisomères est obtenu, chacun des isomères subissant ensuite un traitement basique pour accéder aux cyclopropanes monofluorés.

¹⁰⁸ a) A. Saito, H. Ito, T. Taguchi, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7487-7493 ; b) A. Nakazato, T. Kumagai, K. Sakagami, T. Taguchi, **2002**, *PCT Int. Appl.*, WO 200200595.



D'autres exemples de cyclopropanation à partir d'accepteurs de Michael ont été explorés au sein de notre laboratoire. Ainsi, le premier accès aux cyclopropylphosphonates α -fluorés a été publié par notre équipe *via* l'utilisation d'un α -fluorophosphonate dibromé et d'une activation électrochimique (Schéma 27a). Une version asymétrique de cette réaction en présence de phosphonamides chiraux a également été menée (Schéma 27b).¹⁰⁹



Le laboratoire a ensuite souhaité mettre en évidence le potentiel synthétique du dibromofluoroacétate d'éthyle associé au diéthylzinc pour la synthèse de cyclopropanes fluorés.⁵² La combinaison de ce réactif fluoré commercial et de ce médiateur organométallique avait déjà été étudiée par notre groupe de recherche, notamment pour la synthèse d'oléfines fluorées,¹¹⁰ de bromofluorohydrines^{110b} ainsi que d'époxydes fluorés.¹¹¹ Ces synthons fluorés, obtenus avec de très

¹⁰⁹ a) S. Goumain, P. Jubault, C. Feasson, J.-C. Quirion, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8099-8101 ; b) S. Goumain, H. Oulyadi, P. Jubault, C. Feasson, J.-C. Quirion, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 701-705.

¹¹⁰ a) L. Zoute, G. Dutheuil, J.-C. Quirion, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Synthesis* **2006**, 20, 3409-3418 ; b) G. Lemonnier, L. Zoute, G. Dupas, J.-C. Quirion, P. Jubault, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4124-4131.

¹¹¹ G. Lemonnier, L. Zoute, J.-C. Quirion, P. Jubault, *Org. Lett.* **2010**, 12, 844-846.

bons rendements, sont issus de l'addition 1,2 d'un carbénoïde de zinc généré *in situ* sur divers dérivés carbonylés (Schéma 28).

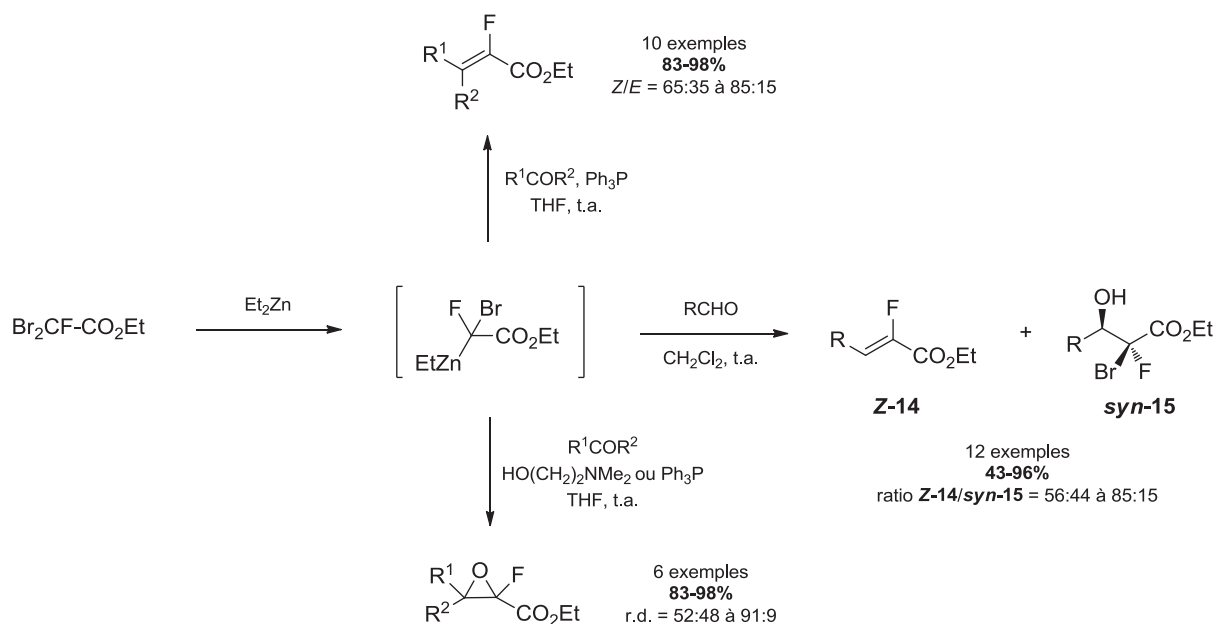


Schéma 28. Formation du carbénoïde de zinc et applications

En vue d'appliquer cette méthodologie à la synthèse de cyclopropanes monofluorés par une addition de type 1,4, le carbénoïde de zinc a été mis en présence de dérivés carbonylés α,β -insaturés. La formation de cyclopropanes n'a pu être observée qu'avec des rendements très faibles ne dépassant pas 15% avec la plupart des acrylates testés. Cependant, dans le cas de la déhydroalanine protégée **16**, le cyclopropane (\pm)-**17** a été isolé avec un rendement de 63% et un ratio diastéréoisomérique de 2:1 (Schéma 29).

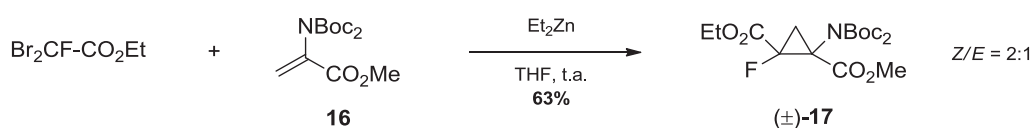


Schéma 29. Cyclopropanation par l'addition 1,4 d'un carbénoïde de zinc

La principale limitation de cette stratégie réside dans la capacité du diéthylzinc à catalyser la polymérisation des acrylates¹¹² ainsi que dans sa potentielle addition 1,4 sur les accepteurs de Michael (Schéma 30).

¹¹² T. Ishizone, K. Yoshimura, A. Hirao, S. Nakahama, *Macromolecules* **1998**, *31*, 8706-8712.

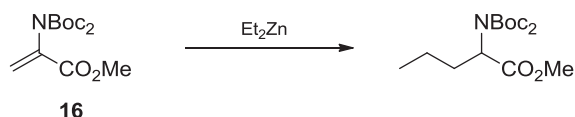


Schéma 30. Addition 1,4 du diéthylzinc sur l'acrylate 16

Très récemment, afin d'étendre cette réaction à d'autres substrats α,β -insaturés, le laboratoire s'est tourné vers l'utilisation de zinc combiné au chlorure de lithium comme alternative au diéthylzinc (Schéma 31).¹¹³ L'efficacité de cette méthode a permis d'obtenir un nombre important d'exemples de cyclopropanes monofluorés hautement fonctionnalisés avec d'excellents rendements.

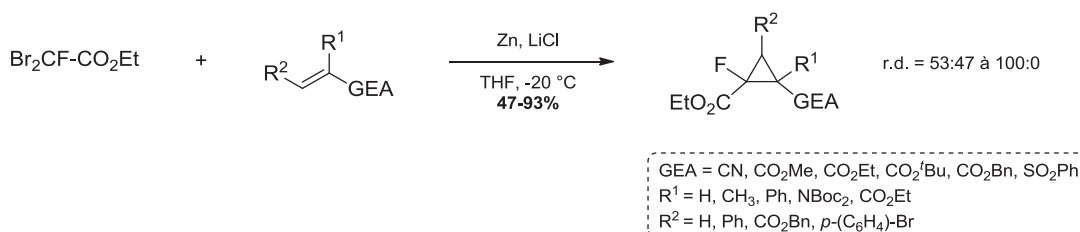


Schéma 31. Cyclopropanation par l'utilisation de la combinaison Zn/LiCl

Une version asymétrique¹¹⁴ de cette méthodologie a ensuite été explorée grâce à la création d'un nouveau réactif fluoré chiral facilement accessible, la (*S*)-*N*-(dibromofluoroacétyl)-4-*iso*-propyl-5,5-diméthylloxazolidin-2-one **18** (Schéma 32). De nombreux cyclopropanes énantiomériquement purs possédant un centre quaternaire fluoré ont ainsi été obtenus.

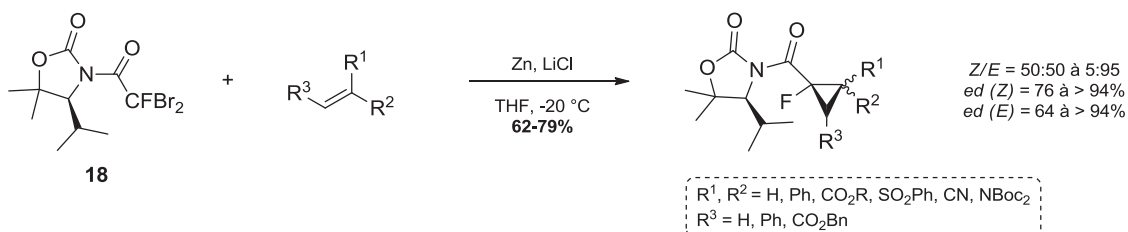


Schéma 32. Cyclopropanation asymétrique en présence d'une oxazolidinone chirale fluorée

Enfin, pendant la même période, l'équipe de Hu a également mis au point une synthèse dia- et énantiosélective de cyclopropanes monofluorés.¹¹⁵ Sa stratégie repose sur la formation d'un carbanion chiral α -fluoré issu de la déprotonation de la sulfoximine α -fluorée **19**. Cet anion, décrit comme le premier réactif chiral de monofluorométhylénation, peut alors s'additionner sur une large gamme d'amides de Weinreb α,β -insaturés. Ensuite, une réaction de cyclisation intramoléculaire

¹¹³ P. Ivashkin, S. Couve-Bonnaire, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2270-2273.

¹¹⁴ P. Ivashkin, S. Couve-Bonnaire, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5130-5133.

¹¹⁵ X. Shen, W. Zhang, T. Luo, X. Wan, Y. Gu, J. Hu, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 7072-7076 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6966-6970.

conduit à la création de cyclopropanes porteurs d'un centre fluoré tertiaire avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 33a). Deux essais ont également été réalisés à partir de la sulfoximine **20** permettant d'accéder à des cyclopropanes possédant un centre fluoré quaternaire. Les rendements et les excès énantiomériques se sont toutefois avérés plus faibles (Schéma 33b).

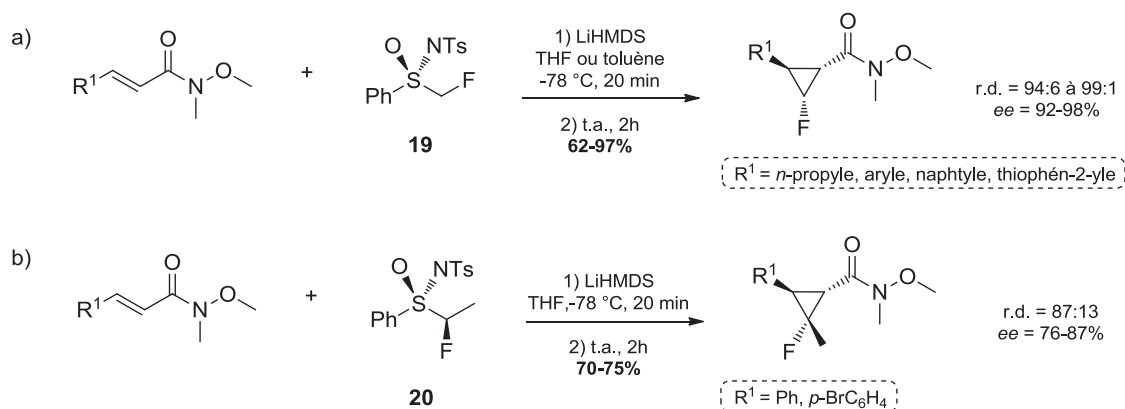


Schéma 33. Cyclopropanation asymétrique à partir d'une sulfoximine chirale fluorée

III.3.4 - Conclusion

De nombreuses voies de synthèse permettant l'accès aux cyclopropanes monofluorés ont été développées à ce jour. Cependant, les premières méthodologies décrites sont aujourd'hui limitées par la mise en application du protocole de Montréal en raison de la toxicité et de l'impact environnemental des précurseurs fluorés. Des méthodes alternatives telles que l'utilisation d'oléfines fluorées ou la réaction de cyclopropanation de type MIRC ont permis de contourner ces restrictions. Puis, très récemment, d'efficaces stratégies de cyclopropanation dia- et énantiosélectives ont ouvert l'accès à des monofluorocyclopropanes énantiomériquement purs *via* l'utilisation de ligands ou de réactifs chiraux. L'émergence de ces nouvelles méthodes asymétriques est d'une importance primordiale pour la conception de nouveaux composés à visée thérapeutique.

B – Peptides et Peptidomimétiques

I – Les peptides

Les peptides et les protéines sont des molécules naturelles omniprésentes dans les organismes et primordiales au monde du vivant. Ils sont impliqués dans de nombreux processus biologiques et physiologiques assurant la majorité des fonctions des cellules telles que leur structuration, la compaction de l'ADN ou encore l'expression des gènes, et sont par conséquent des agents thérapeutiques potentiels.

I.1 – Structure des peptides

Un peptide est un biopolymère constitué d'un enchaînement d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. Lorsque la chaîne peptidique est composée d'un nombre d'acides aminés supérieur à 50, on parle de protéine.

En raison de la délocalisation du doublet d'électrons de l'atome d'azote, le lien peptidique possède un caractère partiel de double liaison. En effet, la distance atomique mesurée entre le carbone du carbonyle et l'azote de l'amine est de 1.33 Å (Figure 22), distance intermédiaire entre la simple liaison C-N (1.46 Å) et la double liaison C=N (1.25 Å). La mésomérie de la liaison peptidique a pour conséquence de la rendre plane et d'empêcher ainsi la rotation autour de la liaison C-N. Dès lors, l'angle de rotation autour de cette liaison, noté angle ω , ne peut adopter que les valeurs de 0 ou de $\pm 180^\circ$, d'où l'existence des configurations *cis* et *trans*. Dans la grande majorité des cas, c'est la conformation transoïde ($\omega = \pm 180^\circ$) qui est la plus favorable stériquement (rapport *cis/trans* 1:1000).

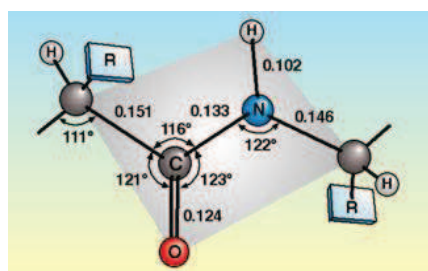


Figure 22. Liaison peptidique

Par ailleurs, un peptide possède une structure complexe à trois dimensions caractérisée par quatre niveaux. L'enchaînement des acides aminés, ou séquence, constitue la **structure primaire**. Elle détermine, *via* les différentes propriétés des aminoacides, un arrangement tridimensionnel précis dit **structure secondaire**, dépendant :

- des conformations privilégiées de chaque constituant de la chaîne (angles dièdres Φ , Ψ et χ) (Figure 23),
- des interactions (liaisons hydrogène, interactions hydrophobes...) et des liaisons covalentes (ponts disulfures) entre ces constituants.

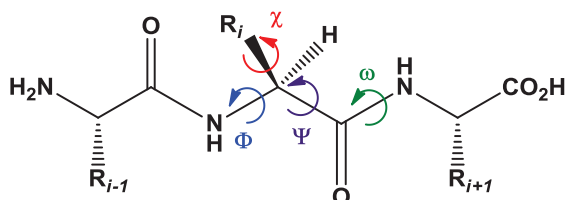


Figure 23. Angles de torsion d'un peptide

Les différentes combinaisons d'angles Φ , Ψ et χ donnent naissance à plusieurs types de structures secondaires, dont les plus importantes sont l'hélice α , le feuillet β et les coudes β et γ .

- ✓ *Hélice α* : la chaîne peptidique est enroulée sous forme hélicoïdale avec 3,6 résidus par spire. Elle est stabilisée grâce à la formation de ponts hydrogène intramoléculaires entre un groupement carbonyle d'un acide aminé i et le groupement amine de l'acide aminé $i+4$. Les chaînes latérales sont orientées vers l'extérieur de l'hélice (Figure 24a).
- ✓ *Feuillet β* : la chaîne peptidique adopte une structure étendue « plissée » appelée brin β . Il est instable et doit être stabilisé par un deuxième brin par des liaisons hydrogène intermoléculaires. Ces deux brins β peuvent s'associer en feuillets parallèles (les deux brins ont la même orientation) ou antiparallèles (les deux brins ont des orientations opposées) (Figure 24b).
- ✓ *Coudes β et γ* : ils permettent un repliement de la protéine afin de favoriser un changement de direction grâce à la formation de liaisons hydrogène. La dénomination des coudes est liée au nombre d'acides aminés impliqués dans le repliement de la chaîne. Ainsi, les coudes β sont stabilisés par une liaison hydrogène entre le carbonyle d'un acide aminé i et l'amine du résidu $i+3$ (Figure 24c). Quant aux coudes γ , moins fréquemment rencontrés, ils résultent de la création d'une liaison hydrogène entre le carbonyle d'un acide aminé i et l'amine de l'acide aminé $i+2$ (Figure 24d).

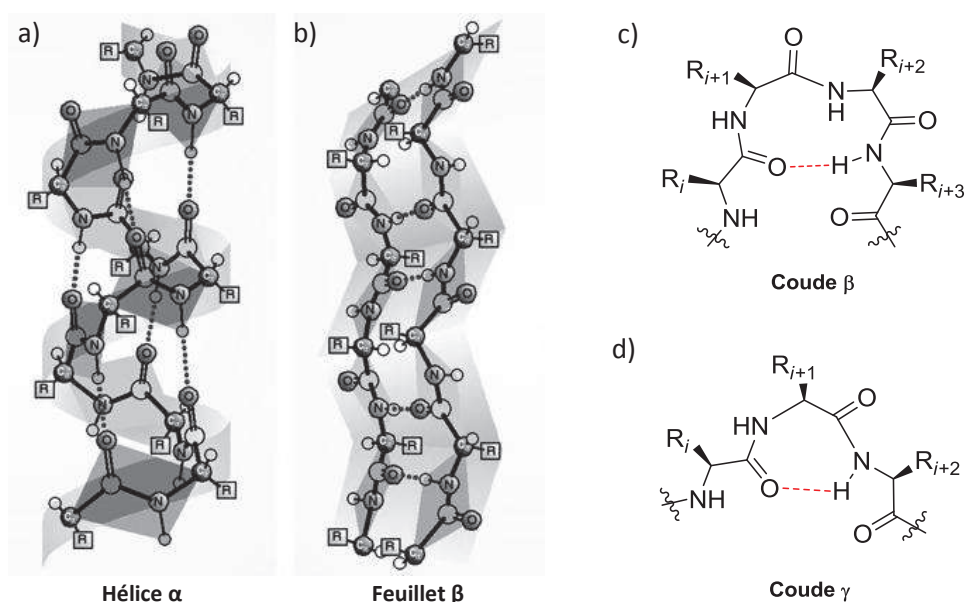


Figure 24. Représentation des structures secondaires les plus courantes

De par leur nature, les aminoacides seront plus à même de favoriser la création d'hélices α , de feuillets β ou de coudes, et ainsi conduire à la formation d'une conformation bioactive ou non. À titre d'exemple, la structure particulière de la proline a pour conséquence d'insérer un coude dans les chaînes protéiques et de briser les hélices α et feuillets β . Il est également possible d'induire une structure secondaire de type coudée par l'introduction stratégique d'acides aminés non naturels de configuration D.

La **structure tertiaire** correspond à la disposition de l'ensemble de la chaîne peptidique dans l'espace. Par exemple, dans certains cas, les domaines hélicoïdaux s'enroulent pour former une structure plus compacte. Des interactions principalement non covalentes (liaisons hydrogène, interactions électrostatiques ou dipôle-dipôle) contribuent à la stabilisation de cette structure tertiaire.

Enfin, la **structure quaternaire** est l'association d'au moins deux chaînes peptidiques, *via* des liaisons non covalentes ou des ponts disulfures, sous la forme d'agrégats.

I.2 – Les peptides en tant que médicaments

Le premier peptide bioactif, l'insuline, a été découvert par Banting et Macleod au début du 20^{ème} siècle, ce qui leur a valu le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 1923.

Cependant, l'importance et le rôle fonctionnel des peptides dans les processus vitaux ne sont devenus apparents qu'au cours des années 1950 suite au développement croissant des techniques analytiques permettant leur isolement et purification. Une autre avancée majeure a été l'identification structurale et la synthèse totale de l'oxytocine par Du Vigneaud en 1953,¹¹⁶ récompensé par un Prix Nobel en 1955 (Figure 25). Il démontra que le peptide synthétisé présentait une activité similaire au composé naturel.

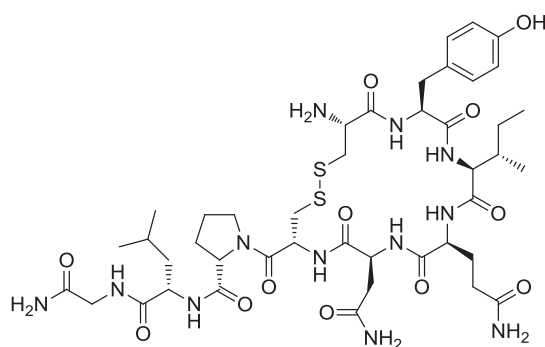


Figure 25. Structure de l'oxytocine

La synthèse de peptides s'est ensuite développée dans le but d'étudier leur relation structure-activité. Malheureusement, à cette époque, la synthèse de peptides par voie chimique classique était extrêmement longue et fastidieuse, et les rendements obtenus étaient très faibles.

Le développement de la synthèse peptidique sur phase solide (SPPS) par Merrifield en 1963 (Prix Nobel de Chimie en 1984 pour ses travaux) permettra à la chimie des peptides de prendre son essor.¹¹⁷ En effet, cette méthode permet de supprimer les étapes de purification associées à la synthèse classique en phase liquide et l'automatisation des synthèses a pu être envisagée. En parallèle, la mise au point de techniques de séparation et de purification performantes (Chromatographie Liquide Haute Performance, extraction en phase solide...) n'ont fait qu'accroître les possibilités d'obtention de ces composés. Toutes ces avancées, combinées à la découverte croissante de nombreux peptides dotés de propriétés biologiques, ont orienté les laboratoires pharmaceutiques vers la conception de médicaments de type peptidique.

En 2004, plus de 20% des médicaments les plus vendus au monde étaient à base de peptides avec un chiffre d'affaires d'environ 40 milliards de \$, soit environ 10% du chiffre d'affaires global de l'industrie pharmaceutique. Environ 650 peptides ou mimes de peptides étaient en phase de développement et 150 se situaient en phase clinique pour le traitement de pathologies diverses

¹¹⁶ V. Du Vigneaud, C. Ressler, J. M. Swan, C. W. Roberts, P. G. Katsoyannis, S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4879-4880.

¹¹⁷ R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149-2154.

(cancers, SIDA, maladies neurodégénératives...).¹¹⁸ À titre d'exemple, on peut citer la cyclosporine A, un antidépresseur, ou encore la goséréline (Zoldadox®) utilisée pour le traitement des cancers du sein et de la prostate (Figure 26).

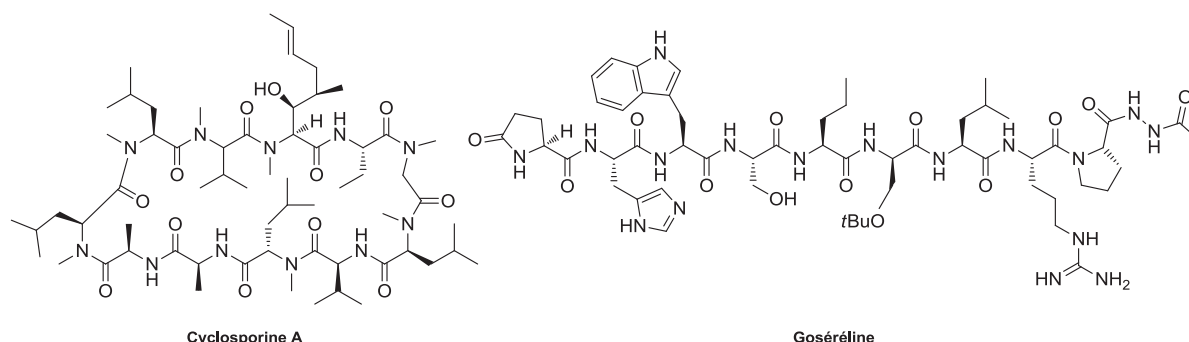


Figure 26. Deux médicaments peptidiques

Les peptides offrent plusieurs avantages par rapport aux petites molécules que constituent les médicaments traditionnels. Tout d'abord, ils représentent souvent la plus petite partie fonctionnelle d'une protéine pouvant offrir une efficacité, une sélectivité et une spécificité importantes. D'autre part, lors de la métabolisation, les risques de toxicité sont éliminés car les produits de dégradation sont des acides aminés. De plus, en raison de leur court temps de demi-vie, ils s'accumulent très peu dans les tissus. Enfin, la possibilité de synthétiser les peptides à très grande échelle n'est pas un aspect à négliger.

Cependant, une fois administrés, nombreux sont les peptides qui ne combinent pas toutes les qualités requises pour agir comme un médicament.

I.3 – Problèmes liés aux peptides

En 1997, Lipinski a établi des règles empiriques (« règles des 5 ») afin de prédire l'efficacité et la biodisponibilité d'un médicament candidat.¹¹⁹ D'après l'une de ces règles, une molécule dont la masse moléculaire est supérieure à 500 g.mol⁻¹ sera vraisemblablement peu soluble et ne traversera que difficilement les membranes cellulaires. Par conséquent, le haut poids moléculaire des peptides les rend incapables de passer du tractus digestif vers le système circulatoire. Ils sont donc peu absorbables par voie orale. De ce fait, l'administration des peptides thérapeutiques doit se faire par voie intraveineuse provoquant inévitablement un manque de confort pour le patient. Leur caractère

¹¹⁸ P. McGee, *Drug Discovery Dev.* **2005**, 4.

¹¹⁹ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 46, 3-26

fortement hydrophile et polaire leur confère également une faible perméabilité membranaire, empêchant le passage de barrières biologiques telle que la barrière hémato-encéphalique.

Le second inconvénient des peptides est leur faible stabilité métabolique au sein de l'organisme due aux peptidases du système gastro-intestinal, des reins, du foie et du sérum. Cela entraîne une faible durée de vie de l'ordre de quelques minutes voire au mieux de quelques heures, ce qui induit l'emploi de doses importantes pour pallier cette rapide dégradation.

Enfin, la haute flexibilité conformationnelle, et en particulier celle des chaînes latérales, constitue également un désavantage pour les peptides. La présence de nombreux angles de torsion explique l'existence de plusieurs conformères proches en énergie dont un seul sera reconnu et interagira avec le site récepteur. Cette flexibilité conformationnelle pourra également provoquer l'activation d'autres récepteurs et donc des effets secondaires non désirés.

Pour conclure, il paraît évident que les peptides puissent être des agents thérapeutiques potentiels car un grand nombre d'entre eux ont une activité biologique significative. Cependant, leur utilisation pharmaceutique se heurte à de nombreuses limites. Afin de minimiser ces inconvénients, la recherche en chimie des peptides s'est orientée vers la conception de peptides modifiés : les peptidomimétiques.

II – Les peptidomimétiques

Le concept de composés peptidomimétiques est apparu en 1994 grâce aux travaux de Gante.¹²⁰ Il définit les peptidomimétiques comme étant des molécules présentant des caractéristiques structurales similaires au peptide original, et capables de le substituer au contact d'une enzyme ou d'un récepteur.

Plus précisément, un peptidomimétique est une molécule pouvant inhiber ou reproduire l'effet biologique d'un peptide tout en ayant une stabilité métabolique et une biodisponibilité accrues, ainsi qu'une durée d'action plus longue. De nombreux groupes de recherches se sont intéressés à ce type de composés et ont développé divers peptidomimétiques à partir de peptides présentant une activité biologique intéressante.

¹²⁰ J. Gante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1699-1720.

II.1 – Conception des peptidomimétiques

La conception d'un peptidomimétique est basée sur la compréhension des forces qui mènent aux interactions ligand-récepteur. Cela implique de connaître l'ensemble des caractéristiques structurales et fonctionnelles du peptide endogène étudié : sa conformation, sa topologie, ses propriétés électroniques et le récepteur avec lequel il interagit.

Deux facteurs structuraux sont particulièrement importants en vue de l'utilisation de telles molécules comme substances thérapeutiques potentielles :

- une bonne inclusion du mime au sein du récepteur en prenant en compte les contraintes structurales et spatiales du site actif ;
- le positionnement de certains éléments structuraux de la molécule (groupements fonctionnels apportant polarité ou hydrophobie) dans des endroits strictement définis afin de créer les interactions nécessaires à une bonne reconnaissance avec le site actif.

Travailler sur les peptidomimétiques implique donc une parfaite connaissance de la structure du peptide et de son récepteur. Dans le cas idéal, une co-cristallisation du site actif en présence de son ligand naturel est mise en œuvre. Lorsque cela n'est pas réalisable, la modélisation moléculaire ou le criblage *in silico* représentent des alternatives de plus en plus utilisées.

II.2 – Modifications structurales

À fortiori, il existe une infinité de modifications structurales donnant accès à la chimie des peptidomimétiques. Cependant, dans les faits, des classes de modifications sont largement plus développées que d'autres. Parmi celles-ci, on peut citer les deux stratégies suivantes :

- ✓ l'incorporation d'acides aminés non naturels dans une chaîne peptidique,
- ✓ le remplacement de la liaison peptidique native $-\text{CO-NH}-$ par un groupe isostère.

II.2.1 – Incorporation d'acides aminés non naturels

Comme il a été évoqué précédemment, la flexibilité conformationnelle engendrée par les nombreux angles dièdres des acides aminés est un des inconvénients majeurs des peptides. La limitation de ces degrés de liberté aura pour conséquence de favoriser la formation d'une structure secondaire particulière, permettant une meilleure reconnaissance vis-à-vis du récepteur. Afin de pallier ces problèmes de flexibilité, d'intenses efforts de recherche ont été consacrés à l'introduction d'acides aminés modifiés dans les chaînes peptidiques.

Diverses modifications par modulation des acides aminés composant le peptide sont envisageables (Figure 27).

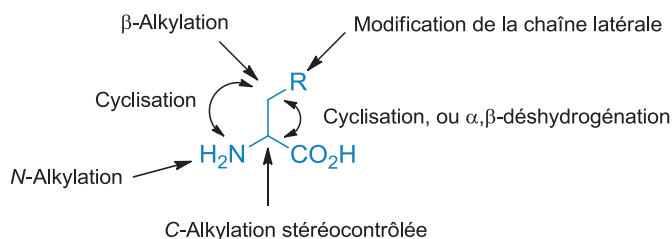


Figure 27. Quelques exemples de modifications possibles sur un acide aminé

Parmi les modifications les plus courantes permettant de rigidifier la structure, on peut citer la C-alkylation en α du carbone asymétrique telle que la méthylation de la cystéine¹²¹ ou de la tyrosine,¹²² ou la C-alkylation en β comme la méthylation d'un dérivé de la phénylalanine (Figure 28).

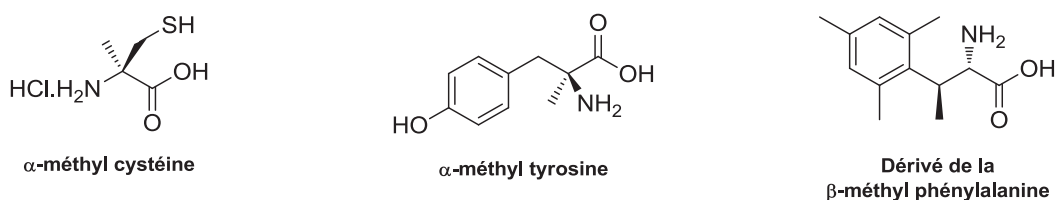


Figure 28. Exemples de modifications par méthylation

La chaîne latérale peut également être portée par l'atome d'azote de la liaison amide *via* une réaction de N-alkylation. Cette famille d'acides aminés non naturels N-substitués est utilisée pour la conception de peptoides (Figure 29).¹²³

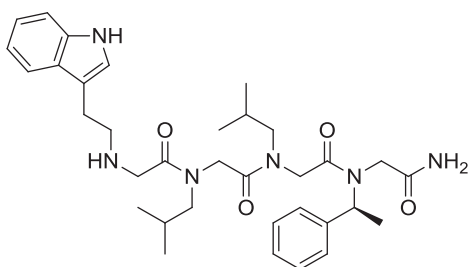


Figure 29. Peptoïde, inhibiteur de la 19S RP

Une autre méthode permettant de restreindre les libertés conformationnelles du peptide consiste en l'incorporation de cycles au niveau des chaînes latérales¹²⁴ ou entre la chaîne latérale et le lien

¹²¹ a) M. Goodman, H. Shao, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 1303-1308 ; b) H. Shao, J. K. Rueter, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5240-5244.

¹²² D. Jiao, K. C. Russell, V. J. Hruby, *Tetrahedron* **1993**, 49, 3511-3520.

¹²³ S. A. Fowler, H. E. Blackwell, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1508-1524.

amide.¹²⁵ Selon les cas, un seul ou deux acides aminés peuvent être impliqués dans la conception de tels analogues contraints (Figure 30).

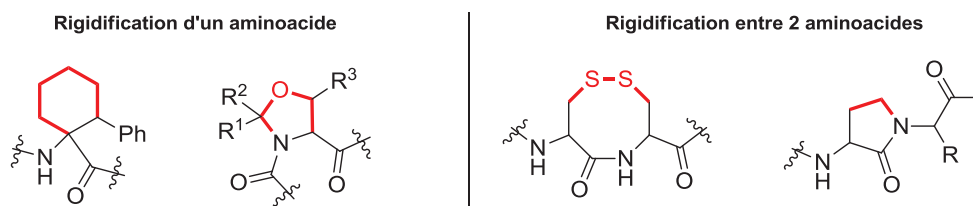


Figure 30. Exemples de rigidification structurale

Ces analogues contraints cycliques ont été incorporés dans des peptidomimétiques, et il apparaît que ce type de modification provoque généralement une bonne fixation des angles dièdres et une limitation du nombre de conformères stables.

En particulier, la rigidification structurale unique induite par l'introduction d'un pont méthano entre les carbones α et β d'un aminoacide permet la conception de molécules hautement sélectives (Figure 31). Cette classe d'acides aminés cyclopropaniques sera étudiée en détails dans le chapitre 1 de ce manuscrit.

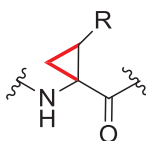


Figure 31. Incorporation d'une unité cyclopropanique sur la chaîne latérale

II.2.2 – Isostère de la liaison peptidique

Une seconde approche consiste à modifier la liaison peptidique par un groupement isostère pour former des analogues peptidiques appelés pseudopeptides.¹²⁶

Le terme isostère de liaison peptidique se réfère à une fonction capable de mimer les effets stériques et électroniques de la liaison amide. Cet axe de recherche a été largement développé et l'ensemble des isostères constitue aujourd'hui une importante librairie de composés présentant diverses

¹²⁴ a) N. J. Manesis, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5331-5341 ; b) R. Rone, N. Manesis, M. Hassan, M. Goodman, A. T. Hagler, D. H. Kitson, V. A. Roberts *Tetrahedron* **1988**, 44, 895-924 ; c) G. Hummel, U. Reineke, U. Reimer, *Mol. Biosyst.* **2006**, 2, 499-508.

¹²⁵ a) R. M. Freidinger, D. F. Veber, D. S. Perlow, J. R. Brooks, R. Saperstein, *Science* **1980**, 210, 656-658 ; b) R. M. Freidinger, D. S. Perlow, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 104-109 ; c) R. M. Freidinger, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3631-3633 ; d) D. S. Garvey, P. D. May, A. M. Nadzan, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 936-940.

¹²⁶ N. Venkatesan, B. H. Kim, *Current Med. Chem.* **2002**, 9, 2243-2270.

structures et fonctionnalités. Par convention, le remplacement de la liaison peptidique par un groupe isostère Y se note $\Psi[Y]$.

Parmi ces isostères, on peut citer le remplacement de la liaison amide par un thioamide,¹²⁷ un alcène fluoré (fluorooléfine¹²⁸ et trifluorooléfine¹²⁹) ou non fluoré¹³⁰ ou encore un lien sulfonamide.¹³¹ L'atome d'azote peut également être remplacé par un hétéroatome dans des formes réduites (éthylène,¹³² hydroxyéthylène,¹³³ thioéther¹³⁴) ou non réduites (cétométhylène,¹³⁵ hydroxycétométhylène¹³⁶) (Figure 32).

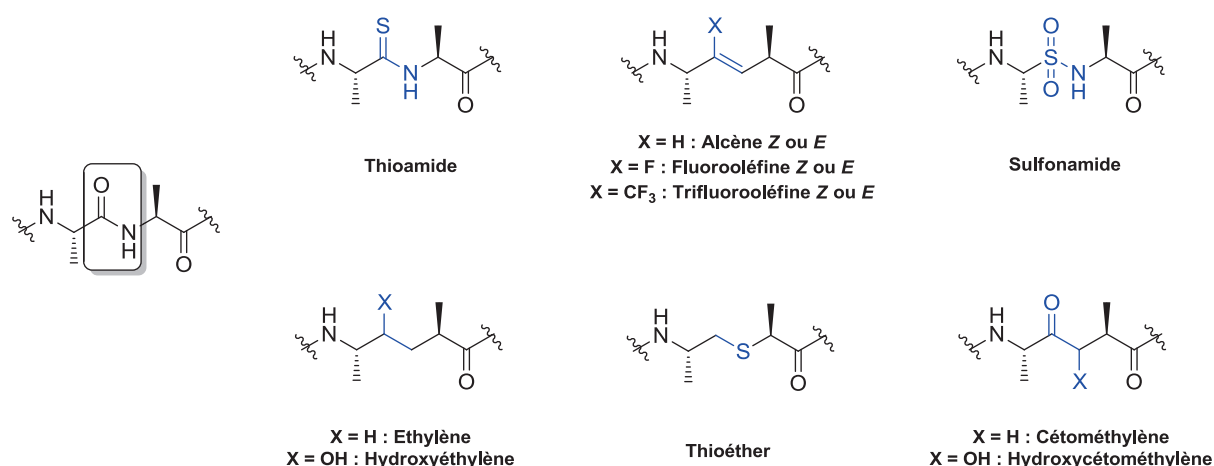


Figure 32. Exemples d'isostères de la liaison peptidique

Contraindre la structure secondaire des peptides par l'incorporation d'un cycle comme isostère de la liaison peptidique est également un enjeu majeur. Comme évoqué précédemment, l'introduction

¹²⁷ D. R. Artis, M. A. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12200-12206.

¹²⁸ a) G. Dutheuil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290-1292 ; b) S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151-1157 ; c) Y. Yamaki, A. Shigenaga, J. Li, Y. Shimohigashi, A. Otaka, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3278-3285 ; d) S. Oishi, H. Kamitani, Y. Koderu, K. Watanabe, K. Kobayashi, T. Narumi, K. Tomita, H. Ohno, T. Naito, E. Kodama, M. Matsuoka, N. Fujii, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872-2877 ; e) T. Narumi, R. Hayashi, K. Tomita, K. Kobayashi, N. Tanahara, H. Ohno, T. Naito, E. Kodama, M. Matsuoka, S. Oishi, N. Fujii, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 616-621.

¹²⁹ a) P. Wipf, T. C. Henninger, S. J. Geib, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088-6089 ; b) J. Xiao, B. Weisblum, P. Wipf, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5742-5743 ; c) K. Kobayashi, T. Narumi, S. Oishi, H. Ohno, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4626-4629.

¹³⁰ a) M. M. Hann, P. G. Sammes, P. D. Kennewell, J. B. Taylor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 234-235 ; b) C. L. Jenkins, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2619-2622.

¹³¹ a) S. Paik, E. H. White, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5303-5318 ; b) L. Bischoff, C. David, B. P. Roques, M.-C. Fournié-Zaluski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1420-1423 ; c) K. W. Yang, F. C. Golich, T. K. Sigdel, M. W. Crowder, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5150-5153.

¹³² A. S. Kende, H.-Q. Dong, A. W. Mazur, F. H. Ebetino, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6015-6018.

¹³³ a) H. Umezawa, T. Aoyagi, H. Morishima, M. Matzukaki, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 259-262 ; b) E. P. Erdal, P. Martásek, L. J. Roman, R. B. Silverman, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6096-6108.

¹³⁴ a) E. Rubini, C. Gilon, Z. Selinger, M. Chorev, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6039-6045 ; b) D. R. Englebrechtsen, B. Garnham, P. F. Alewood, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5883-5890.

¹³⁵ a) T. Steinmetzer, B. Y. Zhu, Y. Konishi, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3109-3115 ; b) V. Y. Torbeev, K. Mandal, V. A. Terechko, S. B. H. Kent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4554-4557.

¹³⁶ E. T. Baldwin, T. Narayana Bhat, S. Gulnik, B. Liu, I. A. Topol, Y. Kiso, T. Mimoto, H. Mitsuya, J. W. Erickson, *Structure* **1995**, *3*, 581-590.

d'une rigidification permet de bloquer ou de favoriser une conformation donnant ainsi des informations structurales concernant l'interaction ligand-récepteur.

Le groupe de Wipf a tiré profit de la contrainte structurelle apportée par une unité cyclopropanique pour modifier la liaison amide de peptides biologiquement actifs. Ce sujet sera traité dans le chapitre 3 de ce manuscrit.

III.3 - Conclusion

L'utilisation des peptides en tant qu'agents thérapeutiques reste très limitée. En effet, la liaison peptidique est une liaison aisément dégradée *in vivo* par les peptidases de l'organisme et le squelette peptidique souffre d'une grande flexibilité. La conception de peptidomimétiques a donc pris son essor afin de résoudre ces problèmes de stabilité métabolique et de liberté conformationnelle. Le remplacement de la fragile liaison peptidique par des groupements non-hydrolysables ou l'introduction d'analogues non naturels d'acides aminés se sont révélés être des stratégies de choix dans le but d'améliorer le profil thérapeutique des peptides.

Concernant l'élaboration de nouveaux acides aminés non naturels, la fixation de groupements encombrants en α ou β du carbone d'acide aminé ou l'incorporation de cycles ont permis de limiter la rotation des nombreux angles dièdres des acides aminés. La structure secondaire des peptides constitués de ces analogues non naturels est de ce fait plus organisée. De plus, l'ajout d'une contrainte sur des zones stratégiques du squelette peptidique est une méthode très utilisée en chimie médicinale afin d'élucider les paramètres de reconnaissance ligand-récepteur (conformation active, unités indispensables à l'activité biologique...).

De même, de nombreux isostères de la liaison amide ont été élaborés et incorporés au sein de molécules variées. Dans la grande majorité des cas, une meilleure stabilité métabolique a été observée, le groupement isostère n'étant pas reconnu par les peptidases de l'organisme. D'autre part, en diminuant le caractère polaire de la liaison amide, il est possible d'augmenter le caractère hydrophobe des peptides, facilitant ainsi leur passage à travers les barrières biologiques.

C – Présentation du Projet

I – Travaux antérieurs du laboratoire

Initialement, l'objectif de notre groupe de recherche était la mise au point d'une méthode de synthèse innovante et efficace afin d'accéder à divers cyclopropanes monofluorés hautement fonctionnalisés. Le principal enjeu était de trouver un nouveau réactif fluoré simple, offrant des possibilités d'aménagements fonctionnels et non écotoxique contrairement aux halogénométhanés.

Ces travaux ont commencé en 2005 avec la thèse du Dr. Gérald Lemonnier qui a mis en évidence la formation d'un carbénoïde de zinc fluoré à travers l'association du dibromofluoroacétate d'éthyle et du diéthylzinc. Comme évoqué dans la description des méthodes de synthèse des cyclopropanes fluorés (cf. paragraphe III.3.3. page 50), le groupe s'est demandé si ce carbénoïde était capable de s'additionner sur des dérivés carbonylés α,β -insaturés pour conduire à une réaction de cyclopropanation de type MIRC.

Cette nouvelle méthode s'est révélée efficace sur la déhydroalanine protégée **16**, permettant un accès à la famille des cyclopropyl- α -aminoacides (\pm)-**17** qui présente des fonctionnalités très intéressantes pour la conception de cibles biologiques impliquées dans des pathologies très diverses (Figure 33).

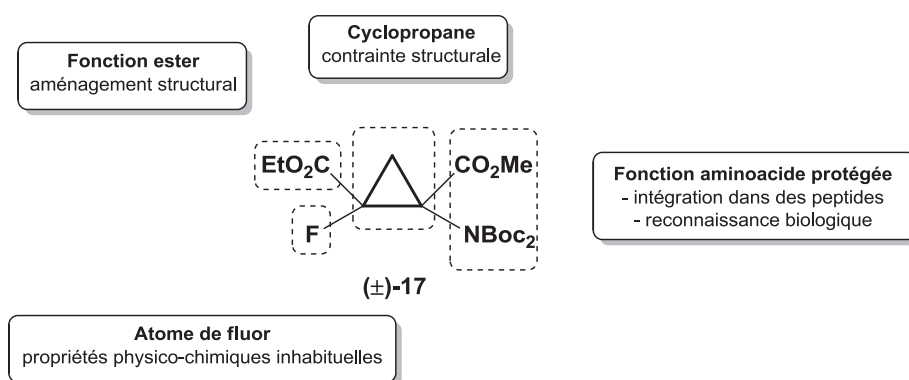


Figure 33. Potentialité du synthon fluoré (\pm)-**17**

II – Objectifs du projet

Notre premier objectif est la valorisation du synthon fluoré (\pm)-**17** grâce au développement de voies de synthèse originales d'analogues cyclopropaniques fluorés d'acides aminés naturels en version

racémique. En combinant les propriétés particulières du cyclopropane et de l'atome de fluor, ces analogues d'acides aminés seront d'un grand intérêt pour la conception de composés potentiellement bioactifs, notamment dans le domaine des peptidomimétiques. Nous nous sommes particulièrement intéressés à quatre acides aminés naturels fréquemment rencontrés dans les peptides thérapeutiques : la méthionine, la leucine, l'arginine et la lysine (Figure 34).

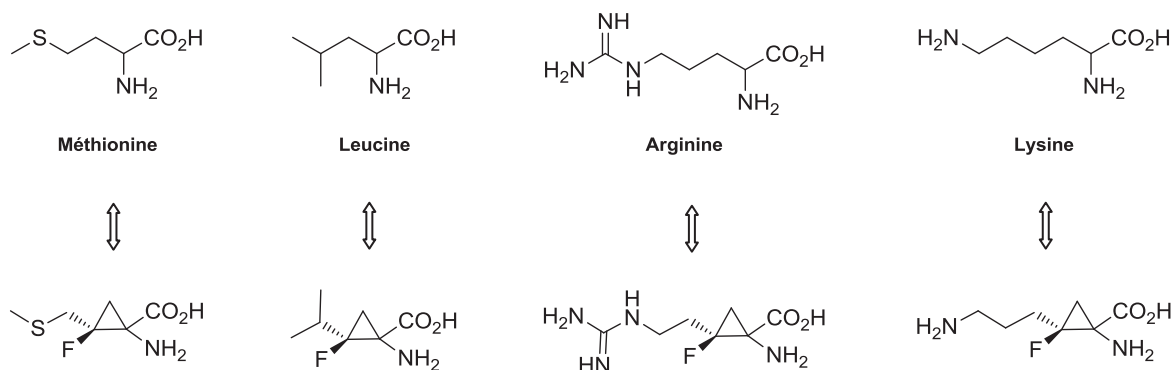


Figure 34. Analogues cyclopropaniques fluorés d'acides aminés naturels

Par la suite, la mise au point de méthodes efficaces d'incorporation de ces analogues contraints dans des chaînes peptidiques permettra de valoriser ces composés (Figure 35).

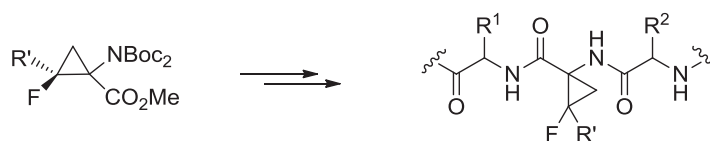


Figure 35. Incorporation dans les peptides

Dans un deuxième temps, afin d'évaluer le comportement de nos acides aminés cyclopropaniques fluorés en synthèse et de prouver leur intérêt thérapeutique, nous avons décidé d'élaborer l'analogue fluoré d'une cible bioactive possédant une unité cyclopropanique. L'application biologique que nous avons choisie est le TMC 435 (Figure 36), un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A, enzyme impliquée dans la réplication du virus de l'hépatite C. Cette molécule synthétisée par les laboratoires Janssen a fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2013. La conception de l'analogue fluoré ainsi que la réalisation des tests biologiques ont été faites en collaboration avec leurs équipes de recherche.

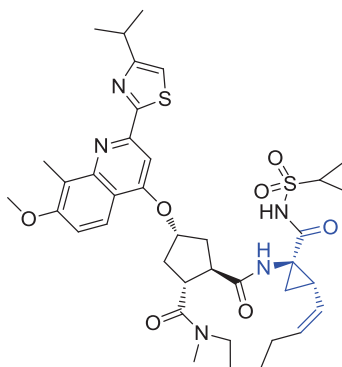


Figure 36. Structure du TMC 435

Le dernier objectif de la thèse est le développement d'une voie d'accès générale et efficace aux mimes de dipeptides comportant un cyclopropane fluoré à la place de la liaison amide (Figure 37). Les pseudopeptides fluorés ainsi synthétisés pourraient pallier les inconvénients posés par l'emploi des peptides en tant que médicaments et permettre d'accéder aux conformations bioactives de composés d'intérêt thérapeutique.



Figure 37. Le cyclopropane fluoré comme mime de la liaison peptidique

CHAPITRE 1

Synthèse d'Aminoacides Cyclopropaniques Fluorés – Conception de Peptidomimétiques

A – Les Cyclopropylaminoacides et Dérivés – État de l'Art

Il existe trois catégories de cyclopropylaminoacides caractérisées par la position du cyclopropane par rapport au carbone α de l'acide aminé (Figure 38).¹³⁷ Dans ce manuscrit, seuls les dérivés de la famille des 2,3-méthanoaminoacides seront présentés.

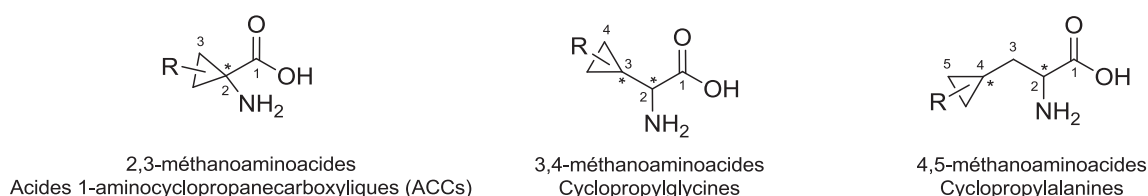


Figure 38. Les différents types de cyclopropylaminoacides

I – Généralités

I.1 – Les acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques naturels

À ce jour, seules quelques molécules de type 2,3-méthanoalanine ont été découvertes dans la nature (Figure 39).

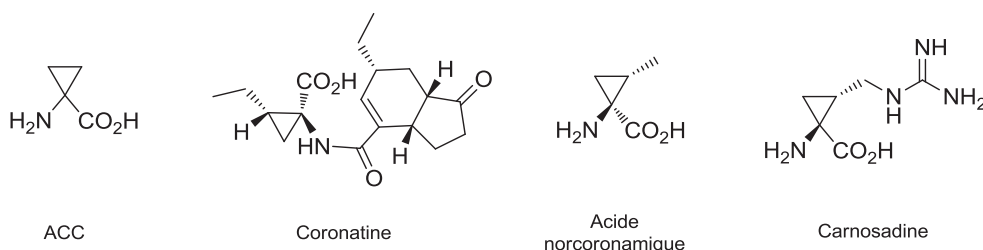


Figure 39. Cyclopropylaminoacides naturels

La plus abondante d'entre elles, l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique (ACC), a été isolée pour la première fois en 1957 par Burroughs à partir de jus de pommes et de poires¹³⁸ et par Virtanen à partir d'airelles.¹³⁹ Elle joue un rôle primordial dans une grande variété de plantes car elle est impliquée dans la biosynthèse de l'éthylène, hormone végétale intervenant dans les étapes de floraison et de maturation des fruits. De plus, chez certaines bactéries, l'ACC représente la seule source d'azote, produit par action de l'ACC déaminase (Schéma 34).

¹³⁷ Revues sur les différents types de cyclopropylaminoacides : a) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493-4537 ; b) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538-4583.

¹³⁸ L. F. Burroughs, *Nature* **1957**, *179*, 360-361.

¹³⁹ M.-L. Vähätalo, A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 741-743.

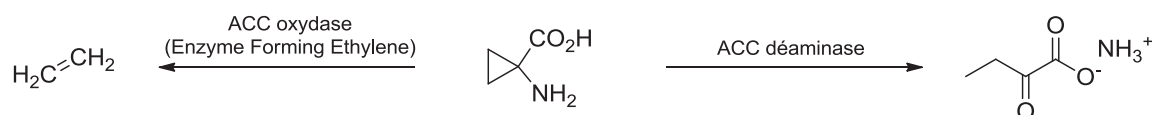


Schéma 34. Biotransformations de l'ACC

La coronatine est une phytotoxine découverte en 1977 et isolée de la bactérie *Pseudomonas coronafaciens* var. *atropurpurea*.¹⁴⁰ Cette toxine est à l'origine de chlorose affaiblissant les défenses des plantes infectées par cette bactérie. La biosynthèse de la coronatine s'effectue par la condensation de deux fragments : l'acide coronafacique et l'acide (1S,2S)-coronamique (Figure 40).

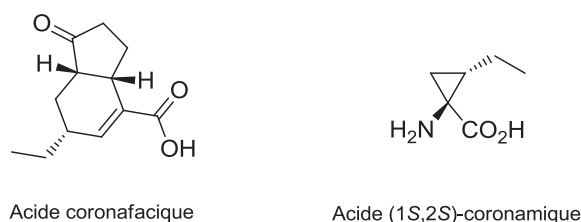


Figure 40. Précurseurs biosynthétiques de la coronatine

Un sous-produit de cette biosynthèse est la norcoronatine, analogue de la coronatine mais possédant une unité acide norcoronamique (Figure 39). Ce motif se retrouve également dans d'autres produits naturels appartenant à la famille des quinomycines.

Enfin, le dernier cyclopropylaminoacide naturel découvert est la carnosadine, isolée pour la première fois de l'algue marine rouge *Grateloupia carnosa* en 1984.¹⁴¹ Bien que les propriétés biologiques de la carnosadine soient encore inconnues, des voies de synthèse asymétrique ont été reportées par Burgess¹⁴² et Husson¹⁴³ dans le but de pouvoir l'incorporer dans des chaînes peptidiques en tant qu'analogue contraint de l'arginine.

I.2 – Propriétés particulières

Les cyclopropylaminoacides ont la particularité d'avoir leur angle de torsion χ fixé, et une conformation éclipsée imposée (Figure 41). Lorsque les groupements fonctionnels R et R' sont différents, deux formes diastéréoisomères *E* et *Z* sont possibles. Ces acides aminés contraints

¹⁴⁰ A. Ichihara, K. Shiraishi, H. Sato, S. Sakamura, K. Nishiyama, R. Sakai, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 66, 636-637.

¹⁴¹ a) T. Wakamiya, H. Nakamoto, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4411-4412 ; b) T. Wakamiya, Y. Oda, H. Fujita, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2143-2144.

¹⁴² K. Burgess, K.-K. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5677-5680.

¹⁴³ D. J. Aitken, D. Guillaume, H.-P. Husson, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6375-6380

possèdent donc une certaine analogie avec les déhydroaminoacides, tout en conservant une chiralité.



Figure 41. Configuration éclipsée des dérivés de l'ACC

Enfin, l'angle $N-C_{\alpha}-CO$ est modifié par la présence du cyclopropane,¹⁴⁴ adoptant une valeur de 118° au lieu de celle de 109° rencontrée habituellement dans le cas de carbones sp^3 (Figure 42). Cet élargissement d'angle a pour conséquence la création de répulsions stériques entre les chaînes N - et C -terminales et le cyclopropane, projetant celles-ci loin du cycle. Enfin, la chaîne latérale de l'acide aminé contraint se trouve bloquée dans une orientation bien définie.

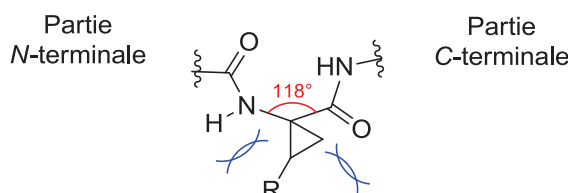


Figure 42. Modification de l'angle de liaison $N-C_{\alpha}-CO$

Ces différentes caractéristiques confèrent à cette famille d'aminoacides des propriétés uniques. Incorporés dans un peptide ou une molécule bioactifs, ils induiront des effets conformationnels qui seront répercutés sur les acides aminés ou groupes d'atomes voisins. Cela aura pour effet de moduler et de rigidifier la structure secondaire, et par conséquent, les interactions ligand-récepteur se verront modifiées.

L'encombrement stérique autour de la fonction carbonyle accru par la présence du cyclopropane ralentira l'hydrolyse enzymatique, augmentera le temps de demi-vie et donc la stabilité de ces composés, ce qui compensera la fragilité bien connue de ce cycle tendu. Par exemple, le remplacement du groupement *iso*-propyle par un cyclopropane sur le Valacyclovir, agent antiviral, conduit à un analogue plus stable en conditions d'hydrolyses acide et basique (Figure 43).¹⁴⁵

¹⁴⁴ K. Burgess, C.-Y. Ke, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8627-8631.

¹⁴⁵ D. M. Bender, J. A. Peterson, J. R. McCarthy, H. Gunaydin, Y. Takano, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 509-511.

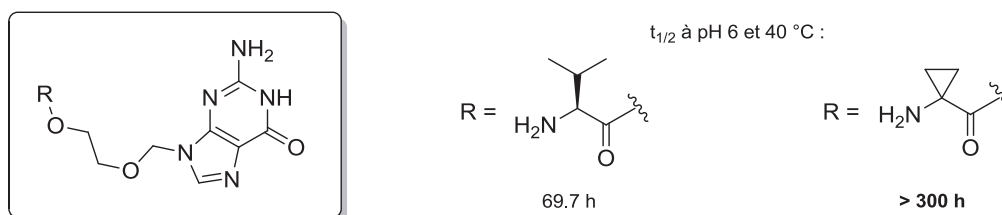


Figure 43. Valacyclovir et son analogue cyclopropanique

II – Les cyclopropylaminoacides synthétiques

La synthèse de cyclopropylaminoacides substitués est un challenge important pour les chimistes organiciens. En effet, pour chaque acide aminé cyclopropanique, quatre stéréoisomères sont envisageables, d'où le besoin de développer des méthodologies contrôlant à la fois la stéréochimie relative et la stéréochimie absolue du cyclopropane. De nombreuses voies synthétiques racémiques puis énantiosélectives ont été explorées. Cependant, il n'existe toujours pas de méthode générale pour l'obtention de ces composés 2,3-méthanoaminoacides. Dans cette partie, nous nous intéresserons seulement à la synthèse d'analogues cyclopropaniques d'aminoacides naturels.

II.1 – Méthodes de synthèse

Les premiers travaux sur la synthèse de 2,3-méthanoaminoacides optiquement actifs ont été initiés dans les années 1980 au moyen de techniques de résolution de mélanges racémiques.¹⁴⁶ Parmi elles, nous pouvons citer la recristallisation fractionnée en présence de sels chiraux (sels d'éphédrine ou de quinine),¹⁴⁷ l'introduction temporaire d'un groupement optiquement actif¹⁴⁸ ou la résolution biocatalytique.¹⁴⁹ Par la suite, des méthodes de synthèse asymétrique ont vu le jour grâce au développement d'auxiliaires et de réactifs chiraux.

Les voies d'accès à ces aminoacides contraints peuvent être classées en trois catégories (Schéma 35).

¹⁴⁶ Revues traitant de la résolution de mélanges racémiques : a) C. H. Stammer, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2231-2254 ; b) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 5-24.

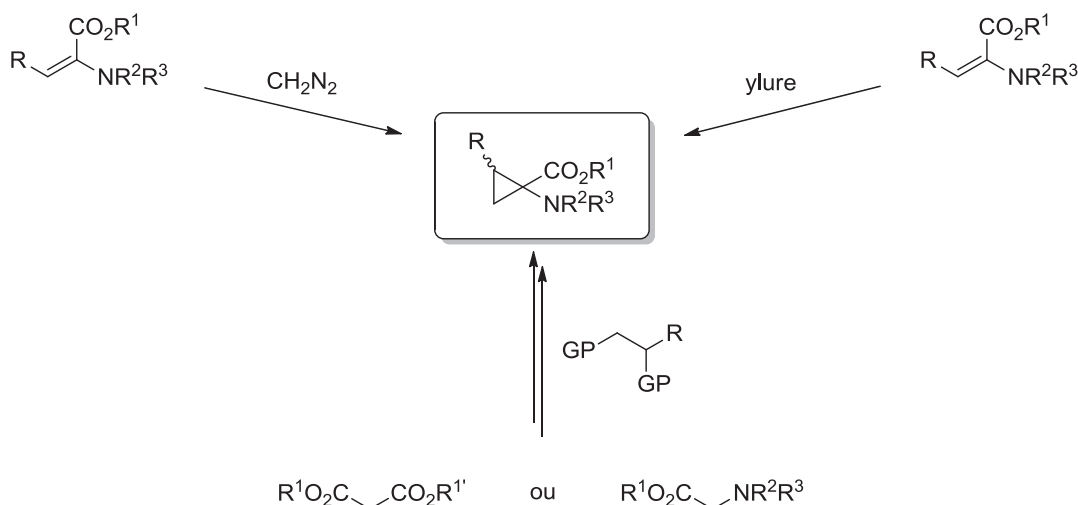
¹⁴⁷ S. Ahmad, R. S. Phillips, C. H. Stammer, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1410-1417.

¹⁴⁸ a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, B. J. Rawlings, R. H. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 485-488 ; b) C. J. Easton, N. L. Fryer, A. J. Ivory, E. R. Tiekink, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 3725-3729.

¹⁴⁹ a) C. Fliche, J. Braun, F. Le Goffic, *Synth. Commun*, **1991**, 21, 1429-1432 ; b) C. Arient-Fliche, J. Braun, F. Le Goffic, *Synth. Commun*, **1992**, 22, 1149-1153 ; c) F. R. di Lugano, J. Monteiro, C. Fliche, J. Braun, F. Le Goffic, *Synth. Commun*, **1992**, 22, 1155-1158 d) A. Salgado, T. Huybrechts, A. Eeckhaut, J. Van der Eycken, Z. Szakonyi, F. Fülöp, A. Tkachev, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2001**, 57, 2781-2786.

*Addition 1,3-dipolaire de diazométhane et dérivés
sur des déhydroaminoacides*

*Addition de Michael d'ylures
sur des déhydroaminoacides*



*Cyclodialkylation de dérivés d'ester malonique
ou d'équivalents de glycine*

Schéma 35. Trois principales stratégies de synthèse des dérivés d'ACC

II.1.1 – Addition 1,3-dipolaire de diazométhane et de dérivés diazo

Cette stratégie repose sur la formation du pont méthano sur un substrat insaturé possédant déjà la fonction α -aminoacide protégée ou des fonctions modulables ultérieurement en α -aminoacide, *via* la formation d'un intermédiaire de type pyrazoline.¹⁵⁰ Celui-ci se décompose soit spontanément, soit par thermolyse ou photolyse avec libération d'une molécule d'azote pour conduire à la formation du cyclopropane sous forme d'un mélange diastéréoisomérique (Schéma 36).

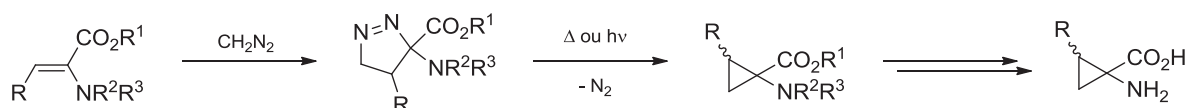


Schéma 36. Addition 1,3-dipolaire de diazométhane

De nombreux groupes ont tiré profit de la protection simultanée de la fonction acide carboxylique et de la fonction amine par une oxazolone¹⁵¹ ou une thiazolone¹⁵² pour former un spirocyclopropane par action du diazométhane (Schéma 37).

¹⁵⁰ a) V. P. Srivastava, M. Roberts, T. Holmes, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5866-5870 ; b) D. Donati, A. Garzon-Aburbeh, B. Natalini, C. Marchioro, R. Pellicciari, *Tetrahedron* **1996**, 52, 9901-9908.

¹⁵¹ a) R. A. Pages, A. Berger, *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 766-768 ; b) J. W. Hines, Jr., E. G. Breitholle, M. Sato, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1466-1469 ; c) S. W. King, J. M. Riordan, E. M. Holt, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3270-3273 ; d) I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández Alvarez, M. L. Izquierdo, S. Penadés, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 607-613 ; e) M.

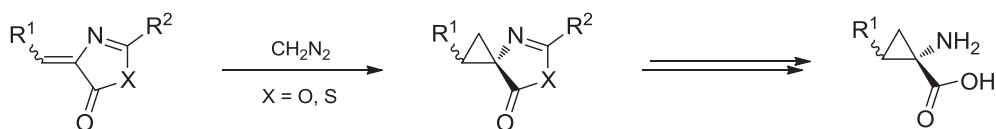


Schéma 37. Protection de la fonction aminoacide par une oxazolone ou une thiazolone

Cativiela a appliqué cette méthode pour la synthèse racémique de l'analogue cyclopropanique de la valine à partir d'un dérivé d'acide 2-aminoacrylique protégé par une oxazolone.¹⁵³ La séquence réactionnelle met en jeu l'addition du diazométhane sur la double liaison exocyclique. Puis la méthanolysé de l'oxazolone, suivie de la protection de la fonction amine et de la saponification de l'amide et de l'ester méthylique conduisent à la valine cyclopropanique (Schéma 38).¹⁵⁴

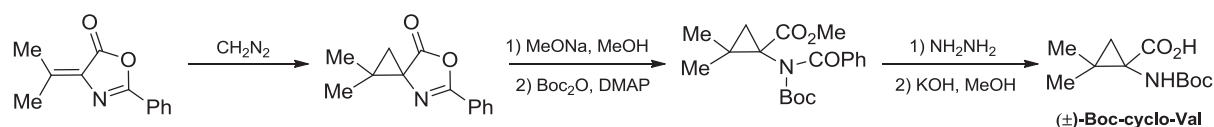


Schéma 38. Synthèse racémique de l'analogue contraint de la valine

Par la suite, des versions diastéréosélectives de l'addition 1,3-dipolaire de diazométhane ont été explorées grâce au développement d'auxiliaires chiraux tels que les dérivés de dicétopipérazines,¹⁵⁵ d'hydroxypinanones¹⁵⁶ ou d'acétonides,¹⁵⁷ ou bien à partir de substrats porteurs d'un centre chiral.¹⁵⁸ À titre d'exemple, l'analogue contraint énantiomériquement pur de la phénylalanine a été synthétisé *via* l'addition de diazométhane sur la dicétopipérazine **21** avec un rendement global de 44% et un excès énantiomérique supérieur à 95% (Schéma 39).

Suzuki, S. D. Kumar, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4769-4771 ; f) C. Cativiela, M. D. Diaz de Villegas, J. A. Mayoral, E. Meléndez, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1436-1439 ; g) I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández Alvarez, S. Penadés, *Synthesis* **1985**, 773-775 ; h) J. Bland, A. Shah, A. Bortolussi, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 992-995 ; i) C. Alcaraz, D. Fernández, P. de Frutos, J. L. Marco, M. Bernabé, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12443-12456 ; j) F. Clerici, M. L. Gelmi, D. Pocar, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 726-730..

¹⁵² a) M. Bernabé, O. Cuevas, E. Fernández Alvarez, *Synthesis* **1977**, 191-193 ; b) M. Suzuki, G. F. Orr, C. H. Stammer, *Bioorg. Chem.* **1987**, *15*, 43-49.

¹⁵³ A. I. Jiménez, M. Marraud, C. Cativiela, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3147-3150.

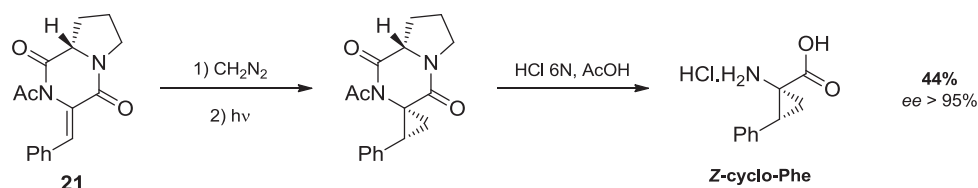
¹⁵⁴ Pour un exemple de synthèse énantiosélective de l'analogue de la valine, cf. : A. Fadel, *Synlett* **1993**, 503-505.

¹⁵⁵ a) D. Fernández, P. de Frutos, J. L. Marco, E. Fernández Alvarez, M. Bernabé, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3101-3104 ; b) C. Alcaraz, A. Herrero, J. L. Marco, E. Fernández Alvarez, M. Bernabé, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5605-5608.

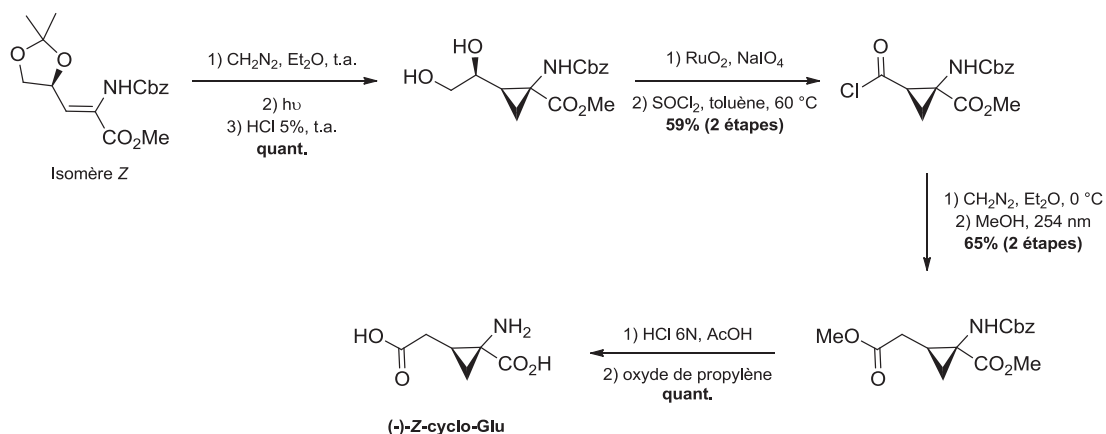
¹⁵⁶ a) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, F. Escalé, R. Jacquier, M.-L. Roumestant, P. Viallefont, *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, *2*, 175-178 ; b) pour l'addition d'un ylure de sulfoxonium en présence de ce type d'auxiliaire chiral, cf. : M. Calmes, J. Daunis ; F. Escalé, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 395-396.

¹⁵⁷ a) M. J. Melnick, S. N. Bisaha, R. B. Gammill, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 961-964 ; b) J. M. Jiménez, J. Rifé, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 537-558 ; c) J. M. Jiménez, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3203-3208.

¹⁵⁸ a) K. Shimamoto, M. Ishida, H. Shinozaki, Y. Ohfune, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4167-4176 ; b) Y. Ohfune, K. Shimamoto, M. Ishida, H. Shinozaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 15-18.

**Schéma 39. Synthèse asymétrique de l'analogue contraint de la phénylalanine**

Un autre exemple pouvant être cité est la synthèse asymétrique de l'isomère Z de l'analogue contraint de l'acide glutamique par l'équipe d'Ortuño.^{157b,c} La stratégie adoptée repose sur l'utilisation d'un acétone chiral afin de contrôler la diastéréosélectivité de l'addition du diazométhane (Schéma 40). La décomposition photochimique de l'intermédiaire de type pyrazoline, suivie de l'hydrolyse acide de l'acétal conduisent à la formation d'un diol. Le chlorure d'acide est ensuite synthétisé après coupure oxydante du diol en présence de dioxyde de ruthénium et de périodate de sodium. Une réaction d'homologation conduit à un intermédiaire substitué par un ester méthylique. Enfin, des séquences de déprotections permettent l'obtention de l'analogue énantiotopur de l'acide glutamique.

**Schéma 40. Synthèse asymétrique de l'analogue contraint de l'acide glutamique**

Le même groupe s'est ensuite tourné vers la synthèse d'autres analogues d'acides aminés naturels à partir du même réactif chiral. Différents aménagements fonctionnels ont mené à la synthèse des analogues de la méthionine, de l'homosérine, de l'acide aspartique et des acides coronamique et norcoronamique (Schéma 41).

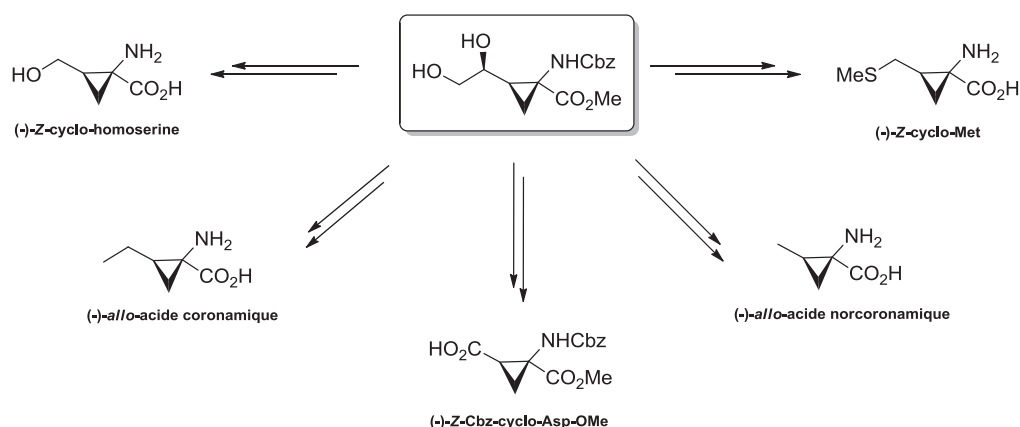
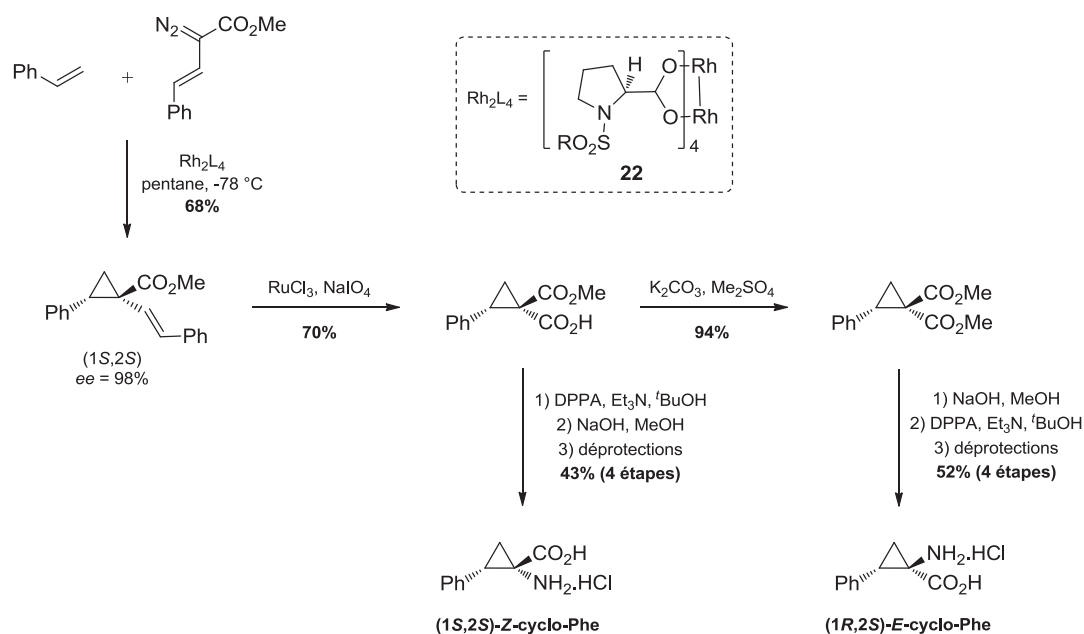


Schéma 41. Accès à différents analogues d'acides aminés énantiopurs

Une alternative à l'utilisation de diazométhane est l'emploi de dérivés diazo tels les vinyldiazométhanes. Davies a démontré que la décomposition de ces composés catalysée par le rhodium conduisait à des réactions de cyclopropanation avec une excellente énantiosélectivité (Schéma 42).¹⁵⁹ Les composés (1*S*,2*S*)-Z-cyclo-Phe et (1*R*,2*S*)-*E*-cyclo-Phe ont ainsi été formés à partir du catalyseur **22**.


 Schéma 42. Cyclopropanation *via* la décomposition de vinyldiazométhane catalysée par le rhodium

¹⁵⁹ a) H. M. L. Davies, W. R. Cantrell, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6509-6512 ; b) H. M. L. Davies, N. J. S. Huby, W. R. Cantrell, J. L. Olive, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9468-9479 ; c) H. M. L. Davies, D. K. Hutcheson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7243-7246 ; d) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6897-6907.

II.1.2 – Addition 1,4 d'ylures sur des accepteurs de Michael

L'addition 1,4 d'ylures de sulfonium ou de sulfoxonium sur des accepteurs de Michael substitués par une fonction α -aminoacide constitue un autre accès aux 2,3-méthanoaminoacides.

Le groupe de Stammer a publié la synthèse racémique des analogues cyclopropaniques *E* et *Z* de la *m*-tyrosine par l'addition d'un ylure de sulfonium sur le 3-(4-hydroxybenzylidène)malonate **23** (Schéma 43).¹⁴⁷ L'acide carboxylique **24** issu de la saponification de l'ester le moins encombré subit un réarrangement de Curtius et une hydrolyse basique pour conduire à l'isomère *E* de la cyclo-*m*-tyrosine. Les deux énantiomères de l'isomère *E* sont ensuite séparables grâce à la résolution du racémique par recristallisation fractionnée à l'aide de sels de quinine. Parallèlement, le traitement du monoester **24** par l'hydrazine suivie d'une réaction de nitrosation, puis d'une dégradation de l'azoture formé et d'une hydrolyse basique permettent l'accès à l'isomère *Z* de la cyclo-*m*-tyrosine sous la forme d'un mélange racémique, séparable par recristallisation fractionnée en présence de sels d'éphédrine.¹⁶⁰

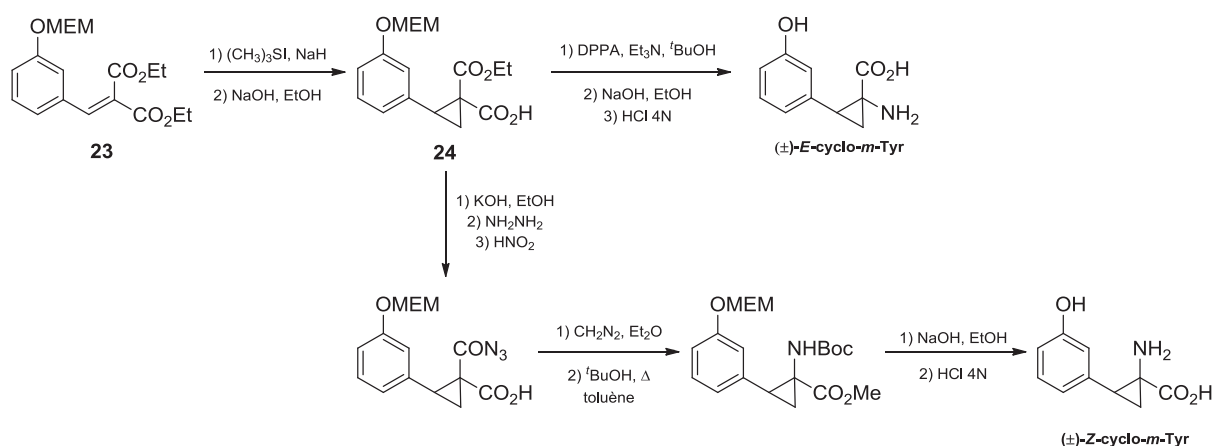


Schéma 43. Synthèse des analogues contraints *Z* et *E* de la *m*-tyrosine

Concernant la version asymétrique de cette stratégie, une bonne diastéréosélectivité a été obtenue lors de l'addition d'un ylure de sulfoxonium sur le déhydroaminoacide **25** protégé par une oxazinone chirale.¹⁶¹ La diastéréosélectivité de l'attaque de l'ylure est contrôlée par un phénomène de « π -stacking » entre les deux groupements phényles de l'oxazinone et celui porté par l'atome de soufre

¹⁶⁰ Pour d'autres exemples d'utilisation d'ylures de sulfonium, cf. : a) O. Tsuge, M. Noguchi, H. Moriyama, *Heterocycles* **1981**, 16, 209-214 ; b) O. Tsuge, M. Noguchi, H. Moriyama, *Heterocycles* **1982**, 19, 1823-1828 ; c) C. Mapelli, G. Turocy, F. L. Switzer, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 145-149 ; d) S. L. Riches, C. Saha, N. F. Filgueira, E. Grange, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7626-7630.

¹⁶¹ a) R. M. Williams, G. J. Fegley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8796-8806 ; b) R. M. Williams, G. J. Fegley, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6933-6935.

(Schéma 44). Cette méthode est compatible avec divers substituants R, permettant l'accès à différents analogues d'acides aminés.

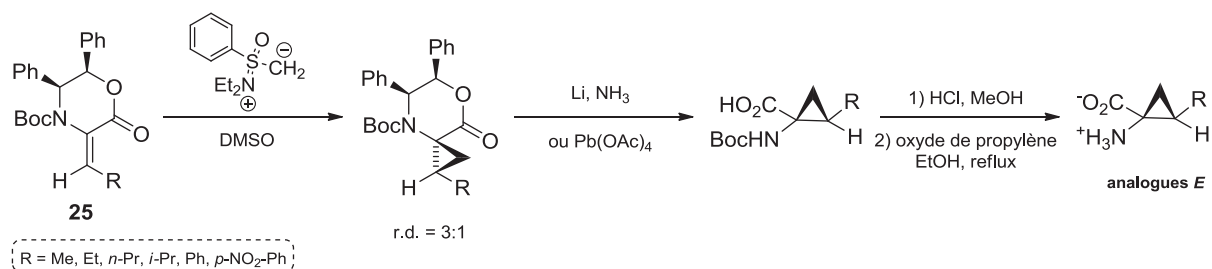


Schéma 44. Addition de Michael asymétrique d'un ylure de sulfoxonium

Inspiré par ces travaux, Crich a mis au point la préparation d'un accepteur de Michael chiral dérivé du tryptophane.¹⁶² L'addition d'un ylure de sulfoxonium sur ce composé tricyclique conduit à un intermédiaire tétracyclique grâce à l'addition de l'ylure de sulfoxonium sur la face convexe de l'alcène. L'isomère Z de l'analogue contraint protégé du tryptophane est obtenu après un traitement acide en présence d'acide trifluoroacétique (Schéma 45).

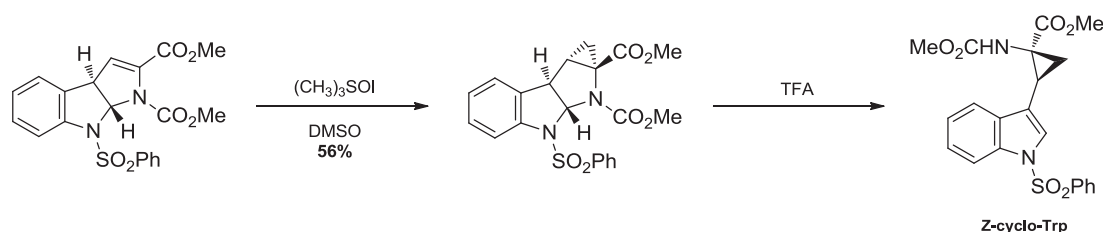
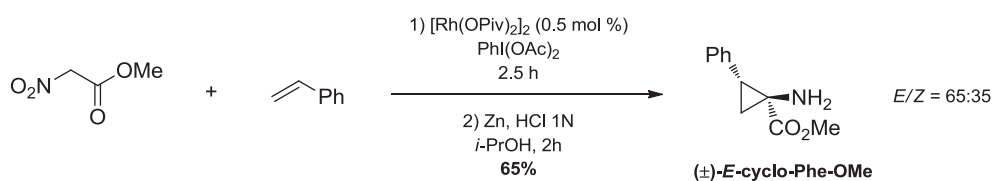


Schéma 45. Synthèse asymétrique d'un analogue cyclopropanique du tryptophane

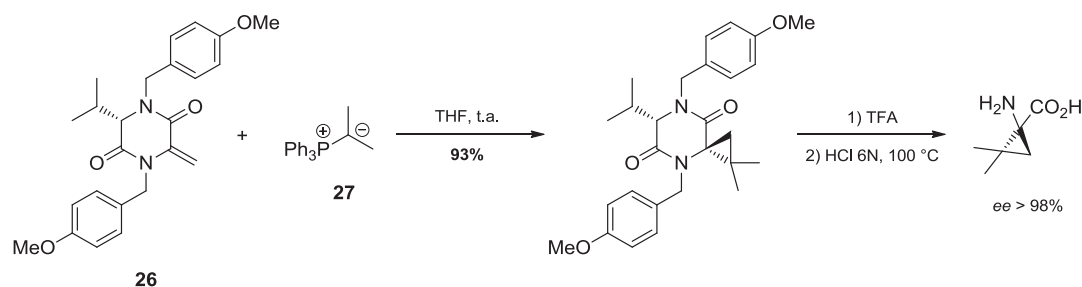
L'utilisation d'ylures de iodonium pour la conception d'acides aminés contraints a été explorée par le groupe de Charette grâce à la mise au point d'une procédure *one-pot*.¹⁶³ Une réaction de cyclopropanation a été réalisée entre le styrène et un dérivé α -nitrocarbonylé en présence d'un catalyseur au rhodium et du diacétate d'iodobenzène, précurseur de l'ylure formé *in situ*. La réduction de la fonction nitro par le zinc a ensuite permis d'accéder à l'analogue protégé de la phénylalanine (Schéma 46).

¹⁶² a) M. Bruncko, D. Crich, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6251-6254 ; b) M. Bruncko, D. Crich, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4239-4249.

¹⁶³ a) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2327-2329 ; b) R. P. Wurz, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1262-1269.


 Schéma 46. Cyclopropanation *via* l'addition 1,4 d'un ylure de iodonium

Enfin, l'addition 1,4 d'ylures de phosphonium sur des accepteurs de Michael permet également d'accéder aux 2,3-méthanoaminoacides.¹⁶⁴ L'équipe de Davies a notamment montré la synthèse diastérosélective de l'analogue de la valine à partir de la dicétopipérazine chirale **26** et de l'ylure de phosphonium **27** généré *in situ* par la déprotonation de l'iodure d'isopropyltriphenylphosphonium en présence de *n*-BuLi. Des traitements en milieu acide ont ensuite conduit à l'analogue contraint de la valine (Schéma 47).


 Schéma 47. Cyclopropanation *via* l'addition 1,4 d'un ylure de phosphonium

II.1.3 – Cyclodialkylation de dérivés d'ester malonique ou d'équivalents de la glycine

II.1.3.1 – Utilisation de dérivés d'ester malonique

Le fort intérêt suscité par cette stratégie de cyclopropanation s'explique par le développement de réactifs chiraux du type 1,3-dioxathiolane 2,2-dioxyde permettant d'accéder aisément aux cyclopropylaminoacides énantiomériquement purs. Ces sulfates énantiopurs proviennent du traitement de diols chiraux par le chlorure de thionyle suivie de l'oxydation du sulfite intermédiaire en présence de périodate de sodium et de ruthénium (Schéma 48). L'addition de dérivés de malonate sur ces sulfates conduit à la formation de cyclopropanes dicarboxylates. L'une des deux fonctions esters est convertie régiosélectivement en amine afin d'accéder à la fonction aminoacide.

¹⁶⁴ a) R. Chinchilla, C. Nájera, S. García-Granda, A. Menéndez-Velásquez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5799-5802 ; b) E. Buñuel, S. D. Bull, S. G. Davies, A. C. Garner, E. D. Savory, A. D. Smith, R. J. Vickers, D. J. Watkin, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2531-2542.

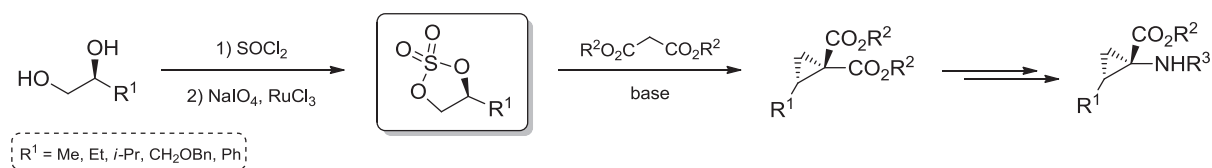
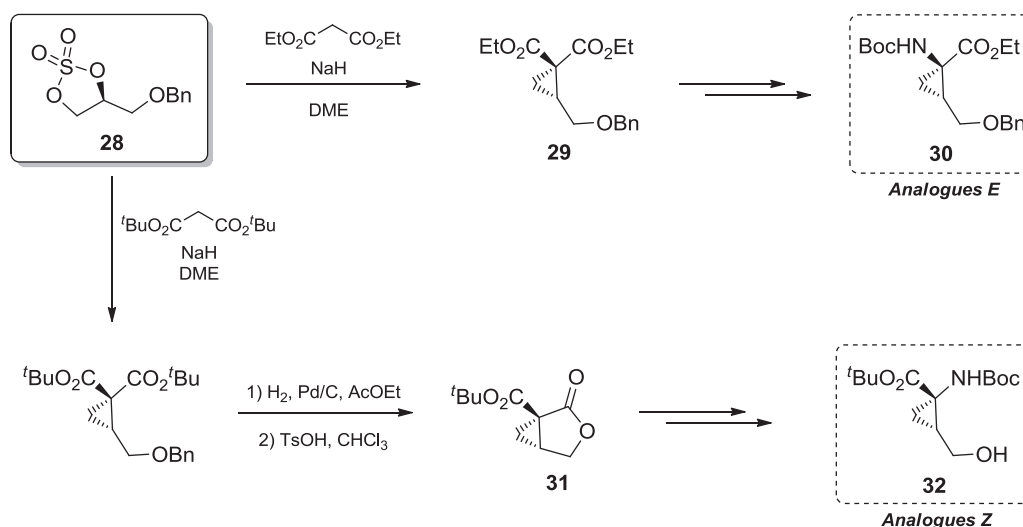


Schéma 48. Formation du sulfate chiral et réaction avec un dérivé d'ester malonique

Cette méthodologie a été largement explorée par Burgess dans les années 1990. Il a ainsi mis au point une voie d'accès asymétrique générale vers différents analogues d'acides aminés naturels de configuration *Z* ou *E* à partir de l'intermédiaire chiral clé **28** (Schéma 49).¹⁶⁵ L'addition du malonate de diéthyle conduit au cyclopropane dicarboxylate **29** correspondant. L'hydrolyse de l'ester éthylique le moins encombré suivi d'une réaction de Curtius permet ensuite d'accéder au synthon **30** de configuration *E*. L'approche conduisant aux analogues de configuration *Z* est différente. Le malonate de *tert*-butyle est employé pour la réaction de cyclopropanation asymétrique. L'hydrogénolyse du groupement benzyle suivie d'une lactonisation conduisent au dérivé bicyclique **31**. Puis, l'ouverture de la lactone en présence d'ammoniac et un réarrangement d'Hoffmann permettent la formation du synthon **32** de configuration *Z*.


 Schéma 49. Accès à divers analogues d'acides aminés à partir de l'intermédiaire chiral **28**

L'équipe de Burgess a ensuite synthétisé plusieurs acides aminés cyclopropaniques grâce à différents aménagements fonctionnels de la chaîne latérale. À titre d'exemple, nous pouvons citer la synthèse des analogues de l'arginine,¹⁶⁶ de la méthionine,¹⁶⁷ de l'acide glutamique,¹⁶⁸ de la glutamine¹⁶⁸ ainsi

¹⁶⁵ K. Burgess, D. Lim, K.-K. Ho, C.-Y. Ke, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3767-3768.

¹⁶⁶ K. Burgess, D. Lim, K.-K. Ho, C.-Y. Ke, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2179-2185.

que de l'acide aspartique.¹⁶⁹ Notons qu'il est impossible d'accéder à l'analogue de l'acide aspartique entièrement déprotégé en raison de son instabilité. En effet, les groupes de Levit¹⁷⁰ et d'Aitken¹⁷¹ ont montré que la conjugaison du doublet non liant de l'azote avec le carbone sp^2 en β conduisait à une ouverture spontanée du cycle à trois chaînons (Schéma 50).

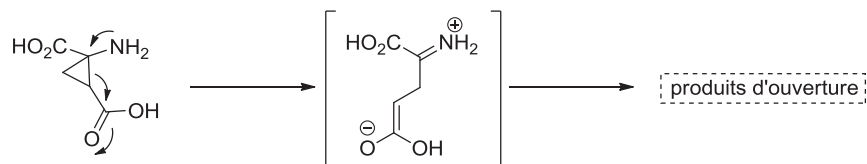


Schéma 50. Mise en évidence de l'ouverture de l'analogue cyclopropanique de l'acide aspartique

L'analogue de la leucine¹⁷² et un dérivé de la phénylalanine¹⁷³ ont également été obtenus à partir de sulfates chiraux (Schéma 51).

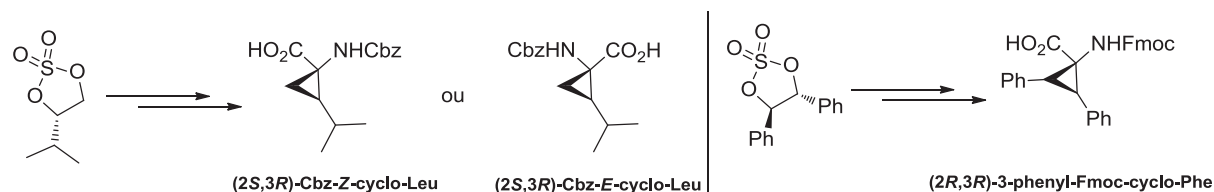


Schéma 51. Synthèse asymétrique de l'analogue de la leucine et un dérivé de la phénylalanine

II.1.3.2 – Utilisation d'équivalents énoles de la glycine

Une autre approche permettant d'accéder aux 2,3-méthanoaminoacides est la cyclodialkylation d'équivalents énoles de la glycine sur des diélectrophiles.

Le groupe de Husson a mis en œuvre cette stratégie en utilisant la (*R*)-*N*-(cyanométhyl)-4-phényloxazolidine **33**.¹⁷⁴ La dialkylation de cette dernière en présence de l'épibromohydrine racémique **34** a conduit à la formation de quatre diastéréoisomères (Schéma 52a).

¹⁶⁷ a) K. Burgess, K.-K. Ho, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5931-5936 ; b) K. Burgess, C.-Y. Ke, *Synthesis* **1996**, 1463-1467.

¹⁶⁸ K. Burgess, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7815-7818.

¹⁶⁹ K. Burgess, K.-K. Ho, D. Moyer-Sherman, *Synlett*, **1994**, 575-583.

¹⁷⁰ V. P. Krasnov, M. A. Korolyova, G. L. Levit, *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72, 343-355.

¹⁷¹ E. Godier-Marc, D. J. Aitken, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4065-4068.

¹⁷² a) K. Burgess, W. Li, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2725-2728 ; b) I. O. Donkor, X. Zheng, J. Han, D. D. Miller, *Chirality*, **2000**, 12, 551-557.

¹⁷³ D. Moyer-Sherman, S. Jin, I. Ham, D. Lim, J. M. Scholtz, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9435-9443.

¹⁷⁴ D. J. Aitken, J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2814-2820.

Une séparation partielle par chromatographie sur colonne de silice a permis de distinguer deux paires de ces isomères, chacune de ces paires possédant un isomère de configuration *Z* et un isomère de configuration *E*. Cette différence dans l'orientation de la chaîne hydroxyméthyle a ensuite été mise à profit afin de séparer les isomères *Z* et *E* de chacune des deux paires (Schéma 52b, seule une paire est représentée). En effet, lors de l'estérification de l'acide carboxylique, une γ -lactonisation a été observée pour le composé possédant l'alcool primaire et l'acide carboxylique en position *cis*, tandis qu'une disposition transoïde de ces deux fonctions donne lieu à une estérification intermoléculaire. La séparation de ces deux produits suivie d'un traitement basique a permis d'accéder à deux analogues cyclopropaniques énantiomériquement purs de l'homosérine.

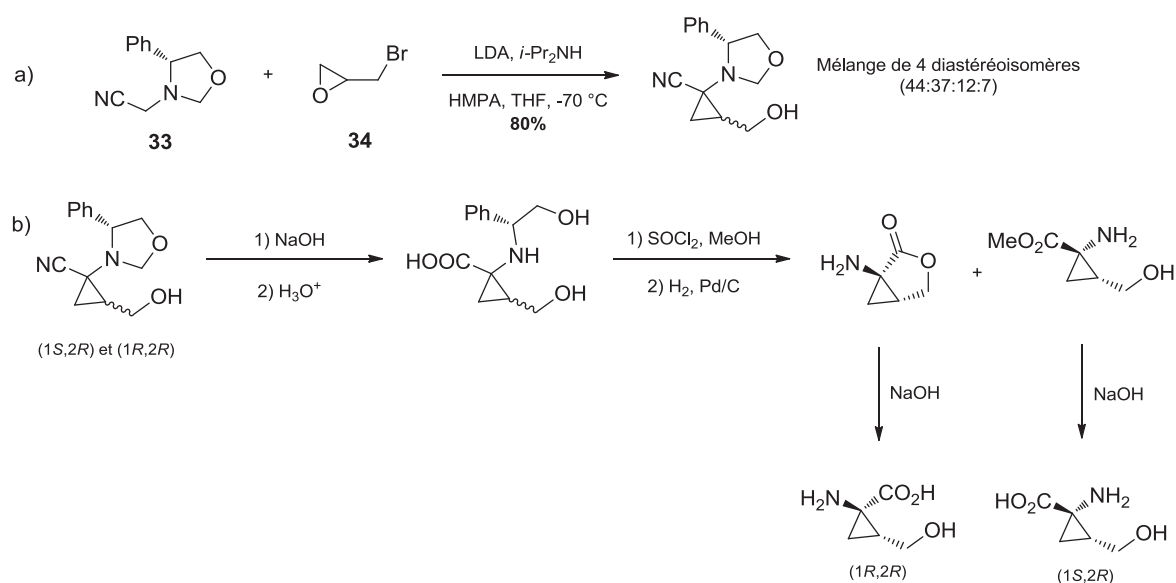
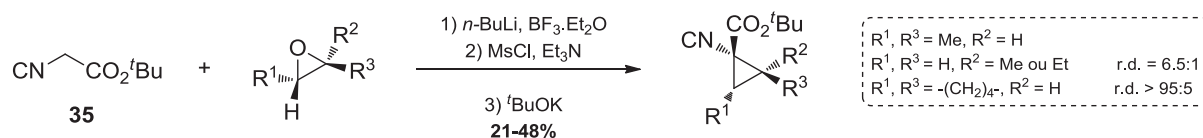


Schéma 52. Synthèse asymétrique des analogues contraints de l'homosérine

L'*iso*-cyanoacétate de *tert*-butyle **35** est également un équivalent de la glycine pouvant s'additionner sur divers époxydes (Schéma 53). Les cyclopropanes obtenus avec de bonnes diastéréosélectivités permettent d'accéder aux cyclopropylaminoacides après quelques transformations fonctionnelles.¹⁷⁵

Schéma 53. Addition de l'*iso*-cyanoacétate de *tert*-butyle sur des époxydes

¹⁷⁵ U. Schöllkopf, B. Hupfeld, R. Gull, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 755-756 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 754-755.

Enfin, par analogie avec la cyclodialkylation de dérivés maloniques sur les sulfates chiraux, le groupe de Hercouet¹⁷⁶ a développé la synthèse asymétrique de l'analogue de la proline à partir de l'addition d'un équivalent énoisable de la glycine sur un sulfate chiral (Schéma 54).

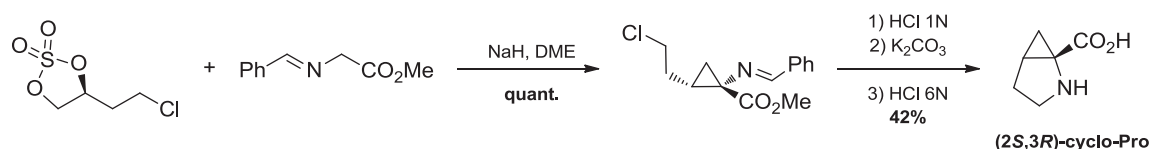


Schéma 54. Synthèse asymétrique de l'analogue contraint de la proline

II.2 – Incorporation des ACC dans les peptidomimétiques

L'influence d'une contrainte cyclique apportée par un 2,3-méthanoaminoacide au sein d'une chaîne peptidique a fait l'objet d'intenses recherches ces dernières années. Dans ce paragraphe seront cités deux exemples pour lesquels la présence d'un ACC a conduit à des changements significatifs sur la structure secondaire du peptide et son activité biologique.

De nombreux inhibiteurs de la calpaïne I, endopeptidase à cystéine dont l'activité est dépendante du calcium, ont été découverts à ce jour. Malheureusement, l'un des inconvénients majeurs de ces inhibiteurs est leur mauvaise sélectivité. En effet, d'autres protéases à cystéine telles que la cathepsine B et la cathepsine L sont également leurs cibles. En 1993, le groupe de Li a montré que le dipeptide **36** possédait une activité inhibitrice intéressante pour la calpaïne I ($K_i = 0.07 \mu\text{M}$) malgré une sélectivité assez faible (Figure 44).¹⁷⁷

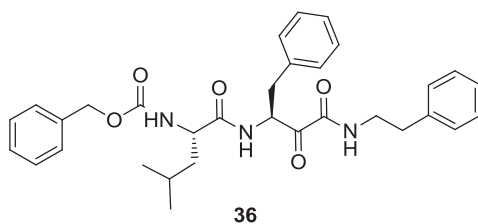


Figure 44. Structure de l'inhibiteur de la calpaïne I découvert par Li

¹⁷⁶ A. Hercouet, B. Bessières, M. Le Corre, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1267-1268.

¹⁷⁷ Z. Li, G. H. Patil, Z. E. Golubski, H. Hori, K. Tehrani, J. E. Foreman, D. D. Eveleth, R. T. Bartus, J. C. Powers, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3472-3480.

Pour pallier ce problème de sélectivité, le groupe de Miller a choisi de remplacer le résidu leucine par chacun des quatre isomères de son analogue cyclopropanique afin d'étudier l'effet apporté par la contrainte cyclique (Figure 45).¹⁷⁸

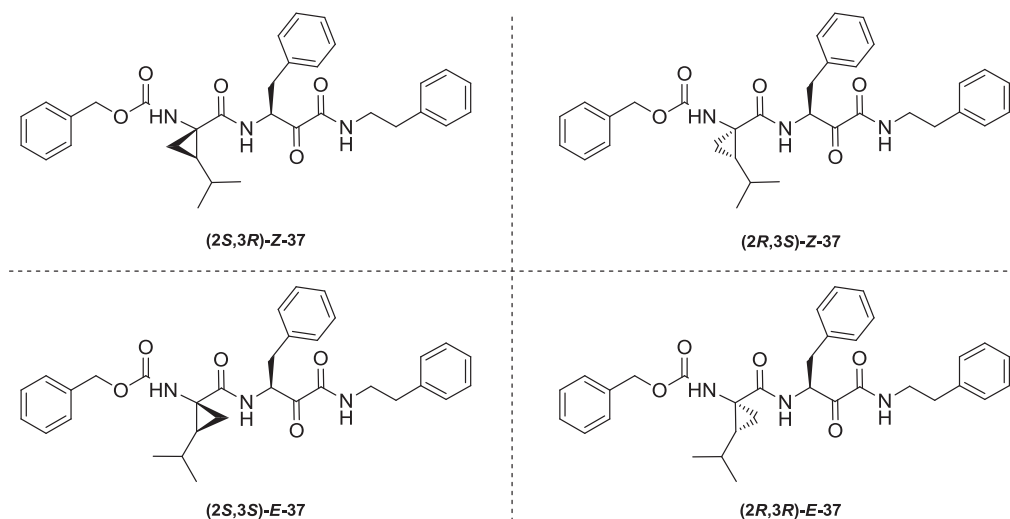


Figure 45. Structure des quatre dipeptides synthétisés par Miller

Les valeurs des constantes d'inhibition K_i ainsi que l'étude de la sélectivité de ces quatre dipeptides pour la calpaïne I sont reportées ci-après (Tableau 2).

Entrée	Composé	K_i (μM)		K_i (Calp. I) / K_i (Cathep. B)
		Calpaïne I	Cathepsine B	
1	(2S,3R)-Z-37	11.13	5.05	0.5
2	(2S,3R)-Z-37	40.00	4.56	0.1
3	(2S,3S)-E-37	0.75	6.78	9.0
4	(2S,3R)-E-37	6.15	1.26	0.2
5	36	0.07	0.30	4.0

Tableau 2. Affinité et sélectivité des quatre dipeptides synthétisés par Miller

Il apparaît clairement que ces résultats sont fortement dépendants de la configuration absolue et relative du cyclopropane, notamment dans le cas de l'inhibition de la calpaïne I pour laquelle les constantes d'inhibition varient entre 0.75 et 40.00 μM . Par exemple, les isomères *E* possèdent une meilleure affinité pour la calpaïne I que les isomères *Z*. En revanche, dans le cas de la cathepsine B, les valeurs de K_i diffèrent peu (1.26-6.78 μM), laissant suggérer que les différentes configurations du

¹⁷⁸ J. O. Donkor, X. Zheng, D. D. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2497-2500.

cycle ne sont pas différenciées par le site actif de la cathepsine B. En comparaison avec le dipeptide original **36**, le remplacement de la leucine par son analogue contraint n'a pas permis d'accroître son activité biologique. Néanmoins, la sélectivité pour la calpaïne I a été fortement améliorée : le peptidomimétique **37** de configuration (2*S*,3*S*)-*E* a montré une sélectivité 9 fois plus importante pour cette protéase que pour la cathepsine B, alors que ce rapport n'est que de 4 dans le cas du dipeptide **36**.

Le groupe de Cativiela s'est quant à lui intéressé à l'influence de l'orientation de la chaîne latérale sur la structure secondaire d'un peptide.¹⁷⁹ Son étude s'est portée sur l'introduction d'un dérivé de l'analogue racémique de la phénylalanine dans un dipeptide conduisant à la formation de deux diastéréoisomères (Schéma 55).

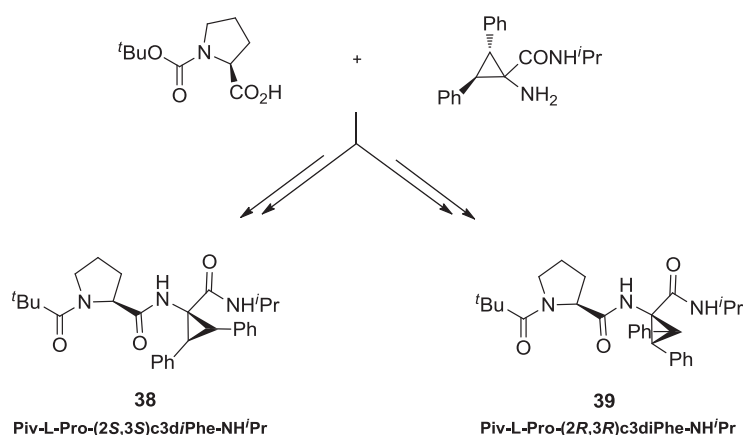


Schéma 55. Structure des dipeptides synthétisés par Cativiela

D'après des études de diffraction RX, le composé **38** adopterait une structure secondaire classique de type coude β stabilisée par une liaison hydrogène entre les résidus *i* et *i*+3 (Figure 46a). Concernant l'isomère **39**, l'orientation particulière des substituants du cyclopropane élimine la possibilité de créer cette liaison hydrogène. Le dipeptide adopte alors un repliement de type coude γ centré sur le résidu cyclopropanique (Figure 46b).

¹⁷⁹ a) A. I. Jiménez, R. Vanderesse, M. Marraud, A. Aubry, C. Cativiela, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7559-7562 ; b) A. I. Jiménez, C. Cativiela, A. Aubry, M. Marraud, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9452-9459 ; c) A. I. Jiménez, C. Cativiela, M. Marraud, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5353-5356.

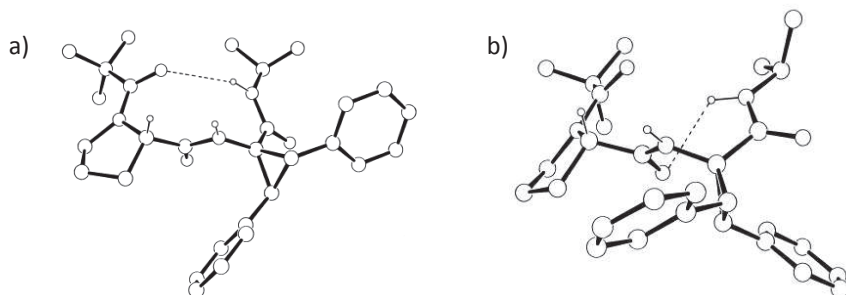


Figure 46 Structure RX des composés 38 et 39

À travers ces deux exemples, il apparaît que la présence d'un cyclopropane au sein de peptides est un moyen de modifier leur conformation, et par conséquent leur activité biologique ainsi que leur sélectivité. À ce jour, si le domaine des aminoacides contraints a été exploré par de nombreux groupes, l'incorporation d'analogues cyclopropaniques monofluorés dans les peptides n'a encore jamais été décrite à notre connaissance.

B - Synthèse et Réactivité d'Analogues Cyclopropaniques Monofluorés d'Aminoacides Naturels

Le premier objectif de la thèse est le développement de voies de synthèse originales pour la conception d'analogues monofluorocyclopropaniques d'acides aminés naturels. Dans une première partie, nous décrirons les stratégies d'obtention des analogues *Z* et *E* de la méthionine, de la leucine, de la lysine et de l'arginine en version racémique. Puis, nous présenterons la cyclopropanation diastéréosélective élaborée au laboratoire pour la synthèse de l'analogue *Z* de la leucine énantiomériquement pur. Enfin, des méthodes d'incorporation de ces synthons fluorés dans des peptides en solution ou sur support solide seront abordées dans une troisième partie.

I - Synthèse racémique d'analogues d'acides aminés naturels ¹⁸⁰

I.1 – Conception d'un building block commun

Dans un premier temps, nous avons envisagé un schéma rétrosynthétique possédant un maximum d'étapes communes pour l'obtention des analogues d'acides aminés. Le composé (\pm)-**40** s'est révélé être un intermédiaire de choix dans nos stratégies de synthèse. Il était donc primordial de mettre au point une méthodologie simple, efficace et transposable sur une échelle de plusieurs dizaines de grammes pour sa conception. D'un point de vue rétrosynthétique, il serait obtenu par la réduction de l'acide carboxylique (\pm)-**41**, lui-même issu de la saponification de l'ester éthylique (\pm)-**17**. Ce dernier pourrait provenir de la méthode de cyclopropanation mise au point par notre équipe (Schéma 56).

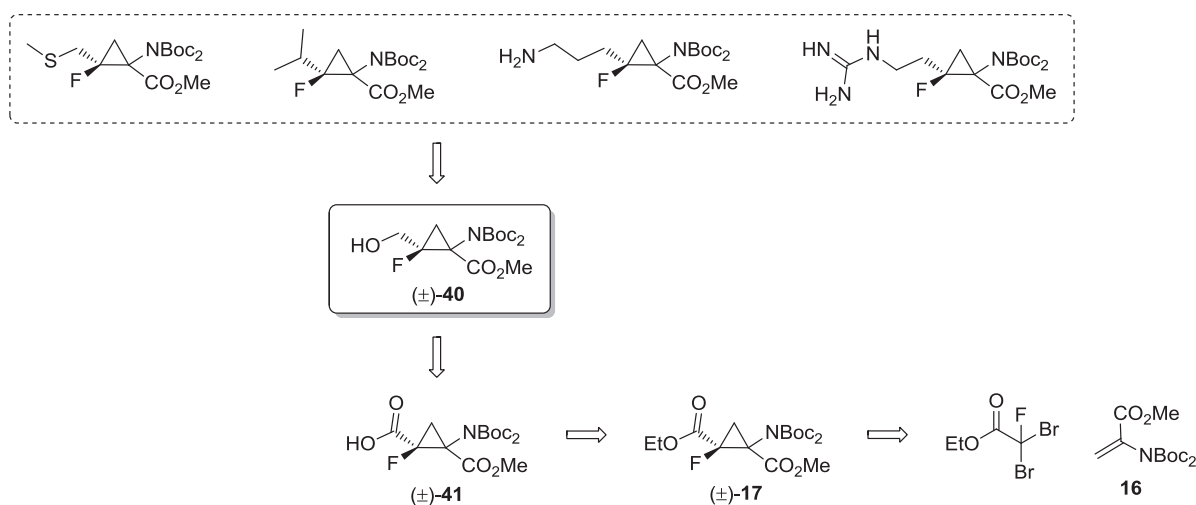
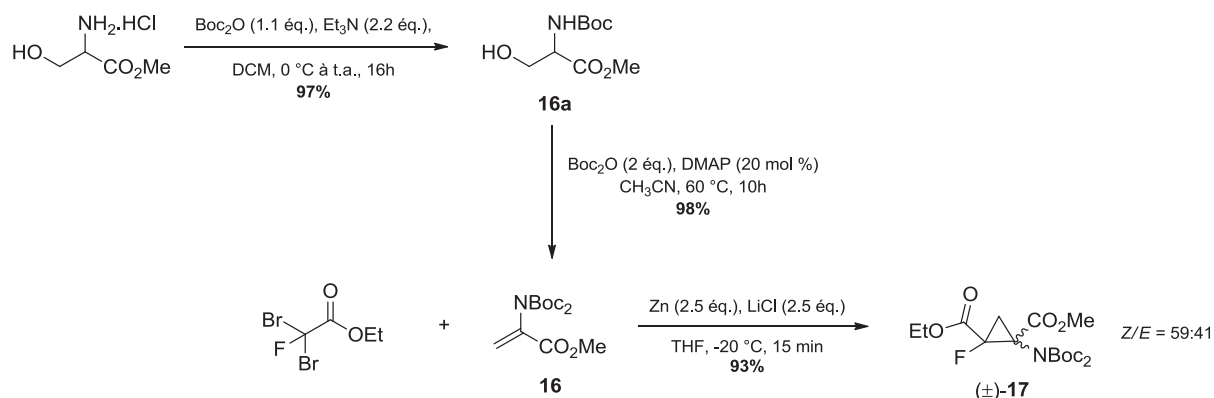


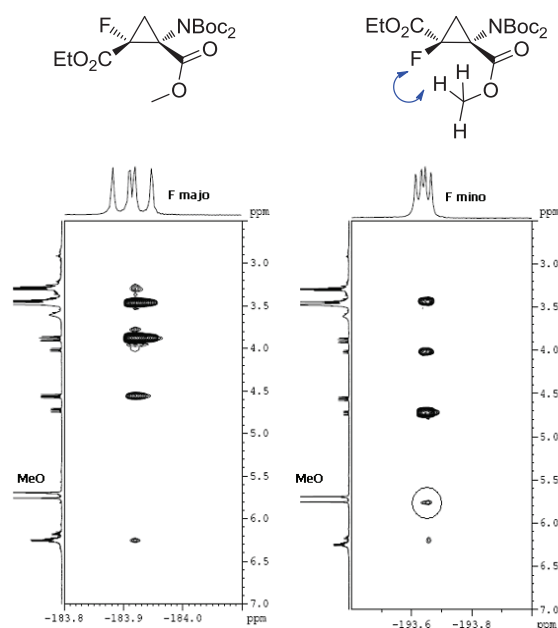
Schéma 56. Analyse rétrosynthétique pour l'obtention de l'intermédiaire clé (\pm)-**40**

¹⁸⁰ G. Milanole, S. Couve-Bonnaire, J.-F. Bonfanti, P. Jubault, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 212-223.

La réaction de cyclopropanation de type MIRC alliant le zinc et le chlorure de lithium¹¹³ est réalisée en présence du dibromofluoroacétate d'éthyle, source de fluor commerciale et facilement accessible (380€/kg, Fluorochem, mai 2013) et de la déhydroalanine protégée **16** préparée à partir du chlorhydrate de l'ester méthylique de la sérine.¹⁸¹ Le composé (\pm)-**17** est ainsi obtenu sur une échelle de 0.1 mol (30 g d'accepteur de Michael) avec un rendement de 93% et un rapport diastéréoisomérique Z/E de 59:41 (Schéma 57).

Schéma 57. Synthèse du cyclopropane fluoré (\pm)-**17**

Les configurations relatives des deux isomères du composé (\pm)-**17** ont été déterminées grâce à des expériences HOESY ^1H - ^{19}F . Une corrélation entre les protons de l'ester méthylique et l'atome de fluor est observée dans le cas de l'isomère minoritaire, correspondant à une configuration E (Figure 47).

Figure 47. RMN HOESY ^1H - ^{19}F des diastéréoisomères du composé (\pm)-**17**

¹⁸¹ P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3697-3703

Une saponification par la lithine à 0 °C permet ensuite de réduire sélectivement l'ester éthylique de l'isomère (±)-**Z-17**. Ce protocole de saponification a été décrit par l'équipe de Nakazato sur le diester fluoré **42** (Schéma 58).¹⁸²

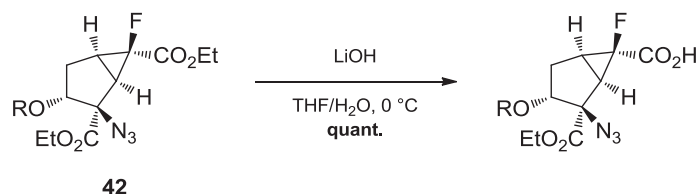


Schéma 58. Saponification sélective

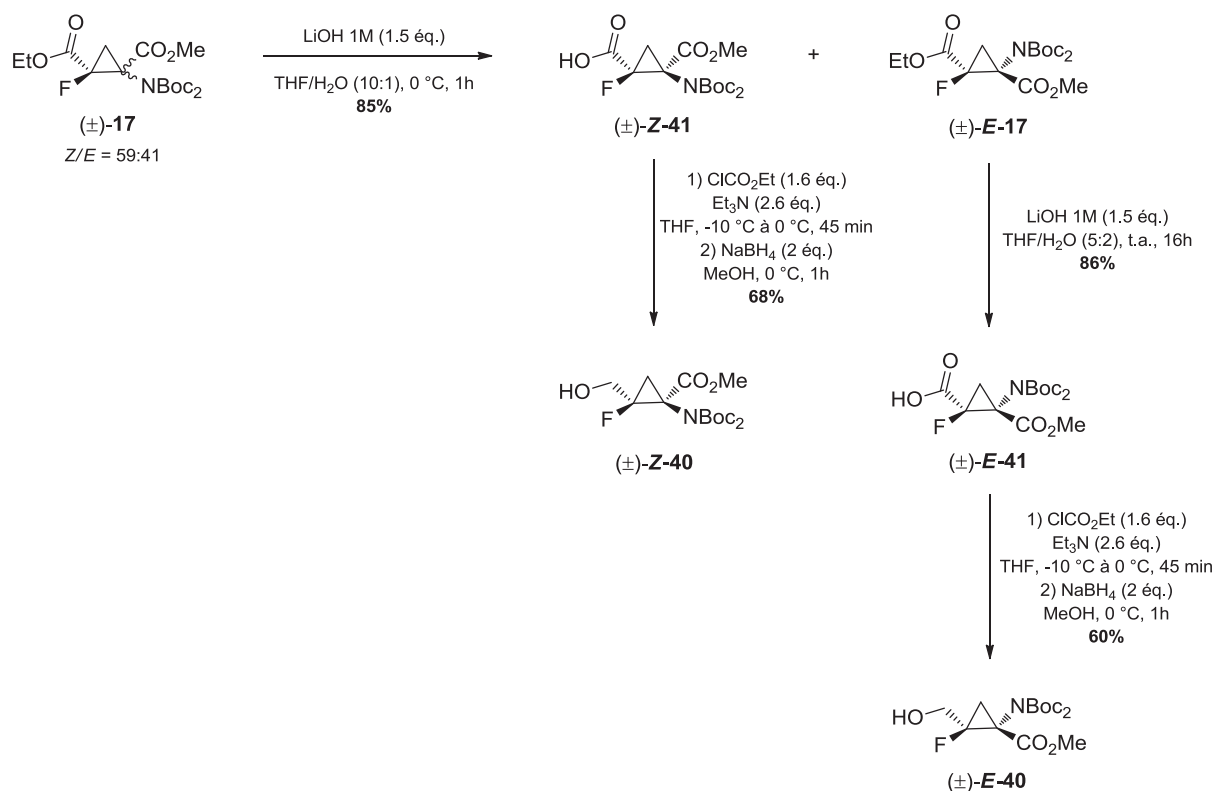
Cette saponification est non seulement régiosélective, mais aussi diastéréo-discriminante car seule la fonction ester éthylique du diastéréoisomère *Z* est saponifiée. La régiosélectivité de la réaction s'explique par des raisons stériques et électroniques. La fonction amine diprotégée, en position α de la fonction ester méthylique, peut gêner l'approche de l'ion hydroxyde sur celui-ci. À cela s'ajoute l'effet fortement électroattracteur de l'atome de fluor, exacerbant l'électrophilie du carbonyle de l'ester éthylique.

Quant à l'absence de réactivité de l'isomère *E*, nous supposons que la gêne stérique induite par la fonction amine diprotégée en position *cis* de l'ester éthylique empêche son hydrolyse basique à basse température. L'acide (±)-**Z-41** et l'ester (±)-**E-17** sont alors séparables par simple extraction liquide-liquide (Schéma 59).

Ensuite, la réduction de l'acide (±)-**Z-41** en présence de chloroformiate d'éthyle et de borohydrure de sodium donne accès à l'alcool primaire (±)-**Z-40** avec un rendement de 68%. L'intermédiaire clé (±)-**Z-40** est donc obtenu en trois étapes avec un rendement global de 54%.

Concernant l'isomère *E*, l'ester (±)-**E-17** est saponifié à son tour à température ambiante en présence de lithine pour fournir l'acide (±)-**E-41**. Puis, la réduction de ce dernier, réalisée dans les mêmes conditions que pour l'isomère *Z*, conduit à l'alcool (±)-**E-40** avec un rendement global de 48% pour trois étapes.

¹⁸² A. Yasuhara, M. Nakamura, K. Sakagami, T. Shimazaki, R. Yoshikawa, S. Chaki, H. Ohta, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4193-4207.


 Schéma 59. Synthèse des isomères *Z* et *E* de l'intermédiaire clé (\pm) -40

Une fois les deux isomères de l'intermédiaire commun (\pm) -40 synthétisés, des aménagements fonctionnels ont été réalisés à partir de l'alcool primaire pour accéder aux différentes cibles envisagées. Pour chacune de ces cibles, les rendements globaux depuis l'étape initiale de cyclopropanation seront donnés.

I.2 – Synthèse de l'analogue de la méthionine

Deux stratégies rétrosynthétiques sont proposées pour l'obtention de l'analogue contraint fluoré de la méthionine à partir de l'alcool (\pm) -40 (Schéma 60). La voie A consiste à réaliser une réaction de substitution nucléophile sur l'alcool préalablement transformé en un meilleur groupement partant. Quant à la voie B, elle implique l'hydrolyse du thioacétate issu d'une réaction de Mitsunobu, suivie d'une réaction de méthylation.

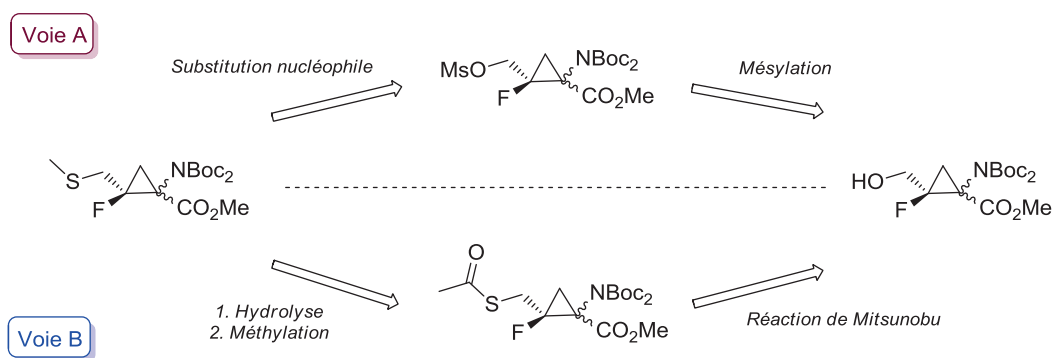


Schéma 60. Stratégies rétrosynthétiques

I.2.1 – Diastéréoisomère de configuration Z

✓ Voie A

Afin de favoriser la substitution nucléophile en α de la fonction alcool, celle-ci est activée sous forme de groupement mésylate par addition de chlorure de méthanesulfonyle en présence de triéthylamine avec un rendement de 66%. Le composé (\pm)-**Z-43** est ensuite traité par du méthaneethiolate de sodium afin d'obtenir le thioéther (\pm)-**Z-44** (Schéma 61). Malheureusement, ces conditions ont conduit à la dégradation du substrat dans le milieu réactionnel. Faute de résultats, cette stratégie a été abandonnée et la voie B a été envisagée.

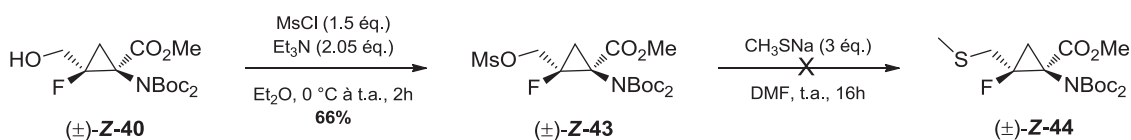
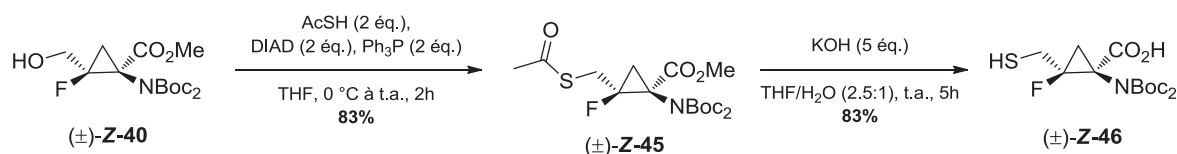


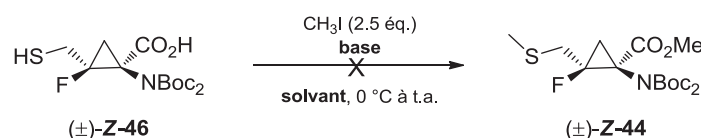
Schéma 61. Voie A

✓ Voie B

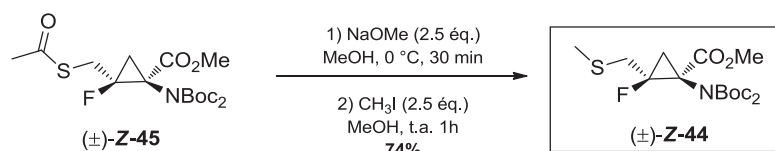
Une réaction de Mitsunobu est réalisée à partir de l'alcool (\pm)-**Z-40** en utilisant l'acide thioacétique en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de di-*iso*-propyle pour fournir le thioacétate (\pm)-**Z-45** avec un rendement de 83%. Ensuite, nous avons souhaité saponifier le thioacétate en présence d'hydroxyde de potassium afin d'obtenir le thiol (\pm)-**Z-46** correspondant. Cependant, l'hydrolyse de l'ester méthylique a également été observée (Schéma 62).



Malgré la formation non souhaitée de l'acide carboxylique, nous avons tenté d'accéder au composé (±)-Z-44 par une réaction de méthylation en présence de iodométhane (Schéma 63). Deux conditions réactionnelles ont été testées, mais aucune ne s'est avérée concluante. En effet, en présence de K_2CO_3 dans le méthanol, aucune réaction n'a été observée. L'utilisation de NaH dans le DMF a conduit quant à elle à des produits de dégradation.



Afin de parvenir au composé final désiré, nous avons finalement appliqué une procédure décrite par Crich¹⁸³ dans laquelle la saponification d'un thioacétate par le méthanolate de sodium est suivie d'une réaction de méthylation *in situ* pour conduire au thioéther correspondant. Ces conditions ont été testées sur le thioacétate (±)-Z-45 permettant ainsi l'accès au composé attendu (±)-Z-44 avec un rendement de 74% (Schéma 64).

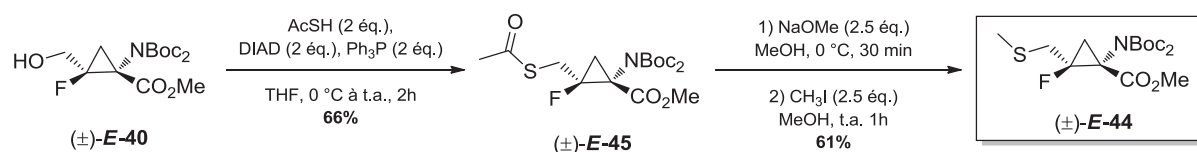


L'analogue Z de l'analogue cyclopropanique fluoré de la méthionine a donc été obtenu en 5 étapes avec un rendement global de 33%.

I.2.2 – Diastéréoisomère de configuration *E*

La même procédure a été appliquée à la synthèse de l'analogue de la méthionine de configuration *E* avec un rendement global de 19% (Schéma 65).

¹⁸³ D. Crich, S. Neelamkavil, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4175-4177.

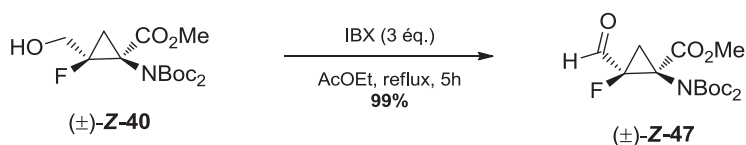
Schéma 65. Synthèse de l'analogue *E* de la méthionine

Nous supposons que la plus faible réactivité de l'isomère *E* est due à la gêne stérique des deux groupements protecteurs de l'amine situés en position *cis* de la chaîne latérale sur laquelle a lieu l'aménagement fonctionnel, engendrant une chute des rendements.

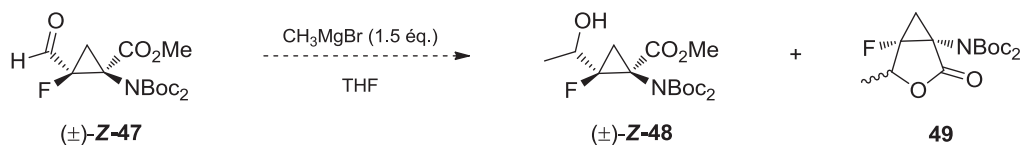
I.3 – Synthèse de l'analogue de la leucine

I.3.1 – Diastéréoisomère de configuration *Z*

L'alcool (±)-**Z-40** est tout d'abord oxydé en présence d'acide 2-iodoxybenzoïque¹⁸⁴ (IBX) pour fournir l'aldéhyde (±)-**Z-47** quantitativement (Schéma 66).

Schéma 66. Oxydation de l'alcool (±)-**Z-40** par l'IBX

L'aldéhyde (±)-**Z-47** formé est ensuite converti en alcool secondaire (±)-**Z-48** correspondant par l'addition de bromure de méthylmagnésium. L'addition de ce réactif de Grignard s'est révélée délicate à contrôler en raison de la formation de la lactone **49**, sous-produit issu d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 67).

Schéma 67. Formation de l'alcool secondaire (±)-**Z-48** par addition d'un réactif de Grignard

Différentes conditions répertoriées dans le tableau ci-après ont été appliquées (Tableau 3).

¹⁸⁴ J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3001-3003.

Entrée	Température (°C)	Durée (min)	(±)-Z-48/49 ^a	Rendement (%)
1	0	60	0:100	/
2	-10	60	42:58	31
3	-10	30	72:28	52
4	-20	30	91:9	79

^a Déterminé par RMN ¹⁹F

Tableau 3. Conditions d'addition du bromure de méthylmagnésium

Ainsi, il apparaît que la formation de la lactone peut être minimisée par un contrôle de la température et du temps réactionnel. En effet, seule la lactone est présente lorsque la réaction est réalisée à 0 °C pendant 1h (Entrée 1) et elle est majoritaire à -10 °C pendant la même durée de réaction (Entrée 2). Au contraire, lorsque la réaction est stoppée après 30 min à -10 °C, l'alcool (±)-Z-48 souhaité est obtenu avec un rendement de 52% (Entrée 3). Enfin, à -20 °C pendant 30 min de temps de réaction, seules des traces de lactone sont observées et le rendement en produit (±)-Z-48 atteint 79% (Entrée 4).

Ensuite, l'oxydation de l'alcool secondaire (±)-Z-48 pour conduire à la cétone correspondante (±)-Z-50 est réalisée en présence d'IBX avec un rendement de 69% (Schéma 68).

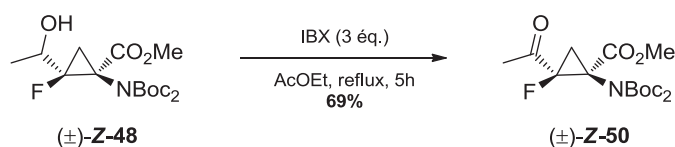


Schéma 68. Oxydation de l'alcool secondaire (±)-Z-48

D'autres oxydants ont été testés pour tenter d'améliorer le rendement de cette réaction d'oxydation (Tableau 4).

Entrée	Oxydant	Solvant	Température	Durée (h)	Rendement (%)
1	PDC	CH ₂ Cl ₂	t.a.	96	41
2	Périodine de Dess-Martin	CH ₂ Cl ₂	t.a.	2	50
3	IBX	DMSO	t.a.	16	59

Tableau 4. Essais d'optimisation de la réaction d'oxydation de l'alcool secondaire

Aucun résultat concluant n'étant observé, l'oxydation de l'alcool par l'IBX au reflux de l'acétate d'éthyle reste la stratégie de choix pour cette étape.

L'étape suivante est la conversion de la cétone (\pm)-**Z-50** en alcène (\pm)-**Z-51** *via* une réaction de Wittig (Schéma 69).

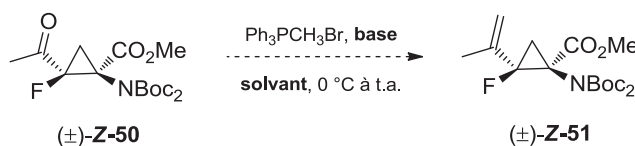


Schéma 69. Réaction de Wittig

Celle-ci a nécessité une optimisation en modifiant plusieurs paramètres (Tableau 5).

Entrée	Sel de phosphonium	Base	Solvant	Rendement (%)
1	Ph ₃ PCH ₃ Br (1.5 éq.)	NaHMDS (1.5 éq.)	THF	4
2	Ph ₃ PCH ₃ Br (2.5 éq.)	NaHMDS (2.5 éq.)	Et ₂ O	30
3	Ph₃PCH₃Br (2.5 éq.)	KHMDS (2.5 éq.)	Et₂O	79

Tableau 5. Optimisation de la réaction de Wittig

D'après ces données, une augmentation du nombre d'équivalents du sel de phosphonium et de la base servant à former l'ylure de phosphonium, ainsi que le remplacement du THF par de l'éther diéthylique améliorent le rendement du produit attendu (Entrées 1 et 2). Celui-ci reste cependant assez moyen. Le remplacement du NaHMDS par le KHMDS apporte une amélioration plus significative, permettant d'obtenir le composé (\pm)-**Z-51** avec un rendement de 79% (Entrée 3).

Enfin, la dernière étape de la séquence réactionnelle est l'hydrogénation de la double liaison pour conduire au composé saturé (\pm)-**Z-52** correspondant. Nous avons dans un premier temps utilisé comme catalyseur du palladium sur charbon à pression atmosphérique. Cependant, l'ouverture des vinylcyclopropanes en présence de palladium a déjà été reportée dans la littérature.¹⁸⁵ Ce phénomène, expliqué par la forte tension de cycle du cyclopropane, a ainsi fourni le composé acyclique **53** avec un rendement de 48% (Schéma 70). Pour contourner cette ouverture non désirée, nous avons appliqué une procédure décrivant l'hydrogénation d'un motif prop-1-èn-2-yl en position α d'un cyclopropane en présence du catalyseur de Wilkinson à pression atmosphérique dans le benzène.¹⁸⁶ Pour des raisons de toxicité, nous avons choisi de remplacer ce solvant cancérigène par le toluène. Ainsi, sous une pression de 1 bar, nous observons la formation du produit désiré mais la conversion n'est que de 50% après 20h de réaction. La pression a donc été augmentée jusqu'à la

¹⁸⁵ a) A. G. M. Barrett, W. Tam, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7673-7678 ; b) D. Wilhelm, J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, T. Norin, *Organometallics* **1985**, 4, 1296-1302.

¹⁸⁶ Y. Hayashi, N. Miyakoshi, S. Kitagaki, C. Mukai, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2385-2388.

valeur de 20 bars et le composé (\pm)-**Z-52** a été obtenu avec une conversion totale et un rendement de 89%.

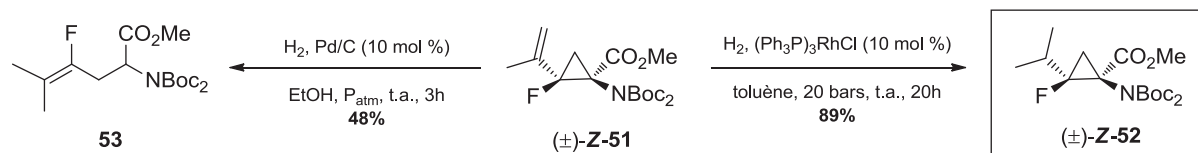


Schéma 70. Hydrogénation de la double liaison

Le rendement global pour accéder à l'analogue de la leucine de configuration *Z* est donc de 20% pour 8 étapes. Un cliché de diffraction aux rayons X a permis de confirmer la structure du composé (\pm)-**Z-52** (Figure 48).

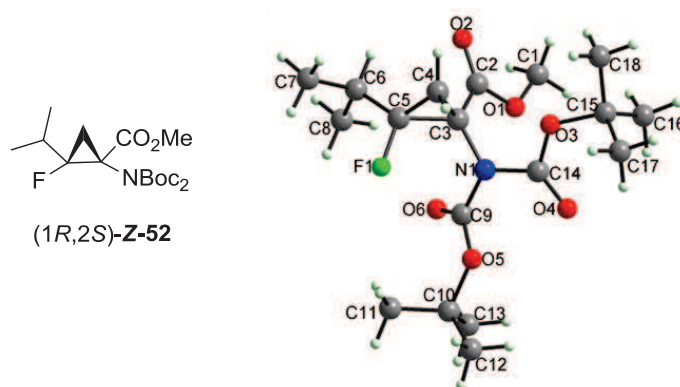


Figure 48. Cliché de diffraction aux rayons X de (1*R*,2*S*)-**Z-52**

1.3.2 – Diastéréoisomère de configuration *E*

Afin d'obtenir l'analogue de la leucine de configuration relative *E*, nous avons appliqué la stratégie de synthèse mise au point pour le diastéréoisomère *Z*. L'aldéhyde (\pm)-**E-47** a été synthétisé par oxydation de l'alcool primaire (\pm)-**E-40** en présence d'IBX avec un rendement de 65%, puis l'addition de bromure de méthylmagnésium a conduit à l'alcool secondaire (\pm)-**E-48** avec 53% de rendement (Schéma 71).

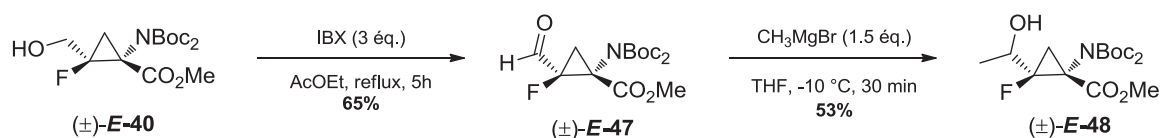
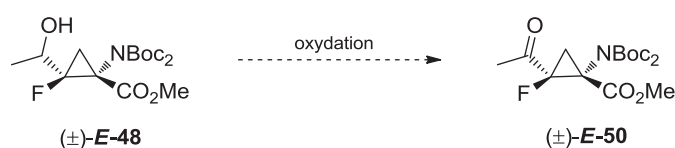


Schéma 71. Synthèse de l'alcool secondaire (\pm)-**E-48**

Ensuite, l'oxydation de la fonction alcool pour obtenir la cétone (\pm)-**E-50** correspondante s'est avérée difficile à réaliser (Schéma 72).

**Schéma 72. Oxydation de l'alcool secondaire (±)-E-48**

De nombreuses conditions réactionnelles récapitulées dans le tableau ci-dessous ont été testées sans succès (Tableau 6).

Entrée	Oxydant	Solvant	Température	Résultat
1	IBX	AcOEt	reflux	Pas de réaction
2	IBX	DMSO	t.a.	Pas de réaction
3	IBX	DMSO	80 °C	Pas de réaction
4	PCC	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Pas de réaction
5	PDC	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Pas de réaction
6	TPAP, NMO	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Pas de réaction
7	MnO ₂	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Pas de réaction
8	(COCl) ₂ , DMSO	CH ₂ Cl ₂	-78 °C à t.a.	Dégradation
9	Périodinane de Dess-Martin	CH ₂ Cl ₂	t.a.	Pas de réaction

Tableau 6. Conditions réactionnelles testées pour la réaction d'oxydation

En présence d'IBX, aucune réaction n'est observée, que ce soit dans l'AcOEt ou dans le DMSO, à température ambiante ou en chauffant (Entrées 1 à 3). L'utilisation d'oxydants à base de chrome tels que le chlorochromate de pyridinium (PCC) et le dichromate de pyridinium (PDC) s'est également révélée infructueuse (Entrées 4 et 5). Le perruthénate de tétrapropylammonium (TPAP) associé à la *N*-méthylmorpholine *N*-oxyde jouant le rôle de co-oxydant (Entrée 6), le dioxyde de manganèse (Entrée 7) ou le périodinane de Dess-Martin (Entrée 9) se sont également montrés inefficaces. L'oxydation de Swern conduit quant à elle à une dégradation de la matière première car une multitude de pics est observée en RMN du fluor (Entrée 8). L'échec de cette réaction pourrait s'expliquer par l'important encombrement stérique dû aux groupements protecteurs de l'amine situés du même côté que la fonction alcool.

À ce stade de la synthèse, un changement de stratégie a été nécessaire pour l'obtention du diastéréoisomère *E* de l'analogue de la leucine. Deux nouvelles voies d'accès ont été envisagées (Schéma 73). La voie A consiste à obtenir l'insaturation du composé souhaité par l'élimination de

l'hydroxyle de l'alcool tertiaire (\pm)-**E-54**, lui-même obtenu par l'addition d'un composé organométallique sur l'ester éthylique (\pm)-**E-17**. Concernant la voie B, la double liaison pourrait être issue de la cétone (\pm)-**E-50** par une réaction de Wittig. Cette cétone proviendrait de l'addition d'un organométallique sur l'amide de Weinreb (\pm)-**E-55** qui serait quant à lui obtenu à partir de l'ester (\pm)-**E-17**.

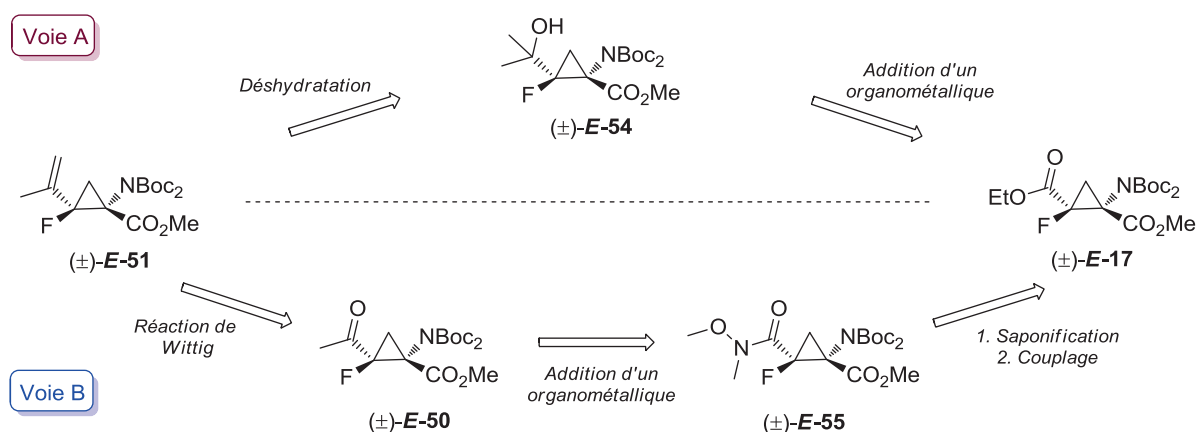


Schéma 73. Nouvelles stratégies rétrosynthétiques

✓ Voie A

Cette stratégie a montré des difficultés dès l'étape d'addition du bromure de méthylmagnésium sur la fonction ester éthylique (Schéma 74). En effet, des produits de dégradation (ouverture du cyclopropane) ont été formés aussi bien à 0 °C qu'à -20 °C.

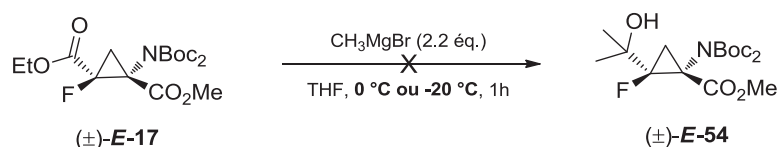


Schéma 74. Essai d'addition d'un organomagnésien sur l'ester (\pm)-**E-17**

Cette voie de synthèse a donc été abandonnée et nos efforts se sont concentrés sur la deuxième stratégie impliquant la formation de l'amide de Weinreb.

✓ Voie B

Cette deuxième approche s'est avérée efficace. Le couplage de la *N,O*-diméthylhydroxylamine sur l'acide carboxylique (\pm)-**E-41** préalablement activé en présence de HBTU fournit l'amide de Weinreb (\pm)-**E-55** avec un rendement de 62%. Ensuite, la formation de la cétone (\pm)-**E-50** est effectuée par l'addition de méthyllithium à très basse température avec un rendement de 57%. Enfin, la réaction

de Wittig et l'hydrogénation de la double liaison sont réalisées dans les conditions préalablement optimisées pour l'analogue de configuration *Z* (Schéma 75).

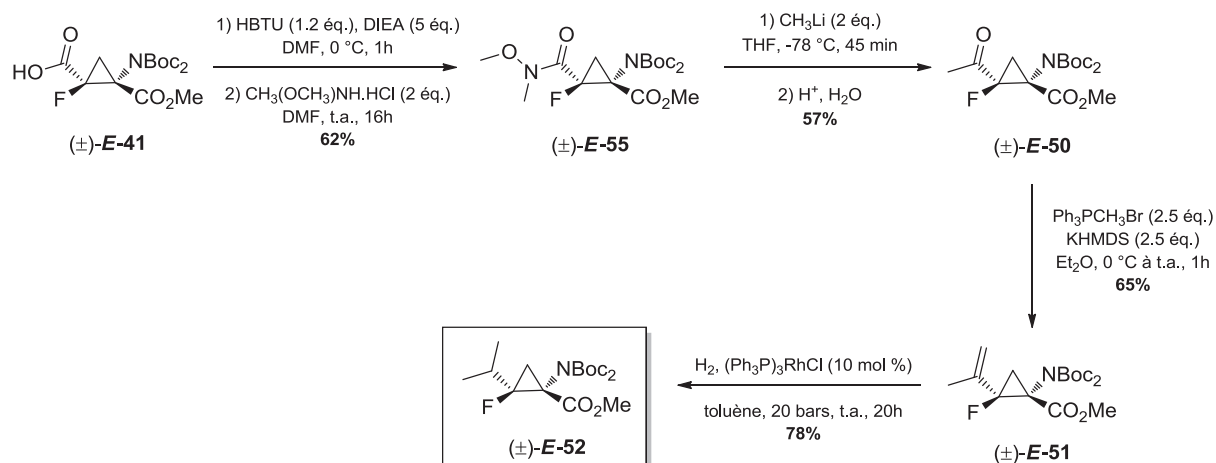


Schéma 75. Synthèse de l'analogue *E* de la leucine

En conclusion, l'analogue contraint de la leucine de configuration *E* est obtenu en 6 étapes avec un rendement global de 14%.

I.4 – Synthèse de l'analogue de la lysine

I.4.1 – Diastéréoisomère de configuration *Z*

Comme évoqué dans le paragraphe précédent, l'aldéhyde (±)-**Z-47** est obtenu par l'oxydation de l'intermédiaire clé (±)-**Z-40** en présence d'IBX. La fonction nitrile α,β -insaturé est par la suite introduite par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons en utilisant le cyanométhylphosphonate de diéthyle en présence de triéthylamine avec un rendement de 70% (Schéma 76).

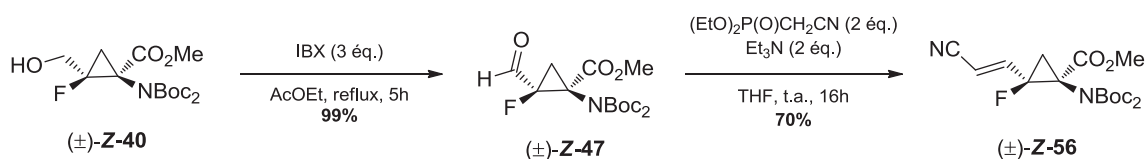


Schéma 76. Oxydation et réaction de Horner-Wadsworth-Emmons

L'étape suivante consiste à hydrogéner simultanément le nitrile et la double liaison du composé (±)-**Z-56** afin d'obtenir l'analogue de la lysine de configuration *Z*. Nous avons tout d'abord travaillé en présence de palladium sur charbon à pression atmosphérique. Seule la double liaison est réduite dans ces conditions et le composé (±)-**Z-57** est obtenu (Schéma 77). Le fait d'augmenter la pression

d'hydrogène jusqu'à une valeur de 5 bars n'a pas été plus concluant. Nous avons ensuite appliqué les conditions d'hydrogénation d'une fonction nitrile décrite par le groupe de Banwell¹⁸⁷ en présence du catalyseur d'Adam (PtO₂) sous une pression de 10 bars. L'ajout de chloroforme en quantité stœchiométrique dans le milieu réactionnel permet d'obtenir l'amine (±)-**Z-58** sous la forme d'un chlorhydrate d'ammonium (Schéma 77).

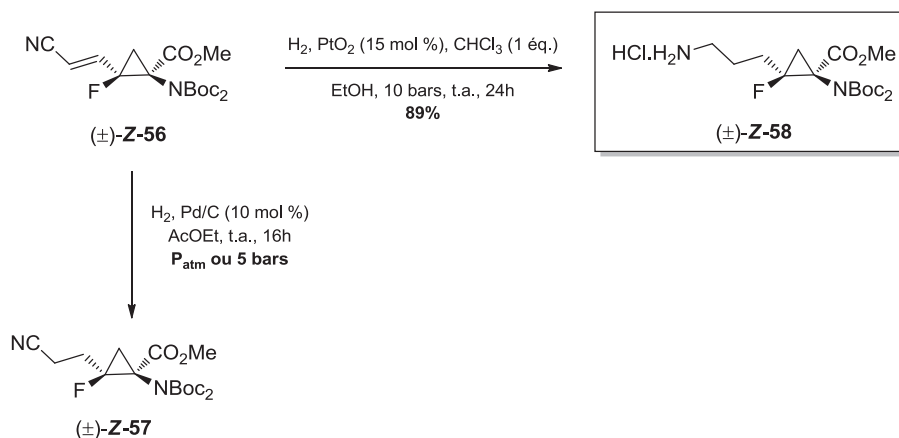


Schéma 77. Hydrogénation de la fonction nitrile et de la double liaison

Le diastéréoisomère de configuration *Z* de l'analogue de la lysine est donc synthétisé en 6 étapes pour un rendement global de 33%.

I.4.2 – Diastéréoisomère de configuration *E*

Afin d'accéder à l'isomère de configuration *E*, nous avons appliqué la voie de synthèse décrite précédemment. Ainsi, le nitrile α,β-insaturé (±)-**E-56** est obtenu par la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons avec un rendement plus faible que pour l'analogue *Z* en raison de l'encombrement stérique des groupements Boc. Pour cette même raison, la dernière étape a nécessité une modification de notre stratégie. En effet, l'hydrogénation en présence du catalyseur d'Adam a conduit à une dégradation du produit de départ, probablement en raison de la gêne stérique perturbant l'approche du catalyseur. Comme alternative, nous avons choisi de réduire dans un premier temps la double liaison en utilisant du palladium sur charbon à pression atmosphérique pour accéder au composé saturé correspondant (±)-**E-57**. Ensuite, l'application de la procédure décrite par Banwell permet l'accès au composé désiré (±)-**E-58** avec un rendement global de 10% pour 7 étapes (Schéma 78).

¹⁸⁷ M. G. Banwell, J. E. Harvey, D. C. R. Hockless, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4241-4250.

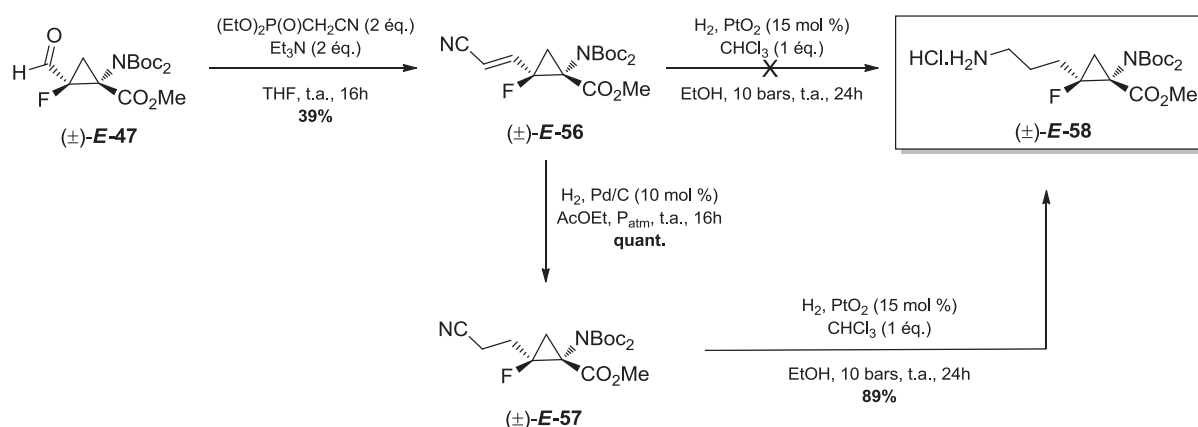


Schéma 78. Préparation du composé (±)-E-58

I.5 – Synthèse de l'analogue de l'arginine

I.5.1 – Diastéréoisomère de configuration Z

La première étape de la synthèse est une réaction de Henry réalisée en présence de nitrométhane et d'une quantité catalytique de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine.¹⁸⁸ Le groupe hydroxyle de la fonction nitroaldol ainsi obtenue est ensuite converti *in situ* en un meilleur groupement partant par action du chlorure de méthanesulfonyle pour conduire après élimination au dérivé nitro α,β -insaturé (±)-Z-59 avec un rendement de 71% (Schéma 79). D'après les données RMN ^1H , l'oléfine formée est de configuration relative *E* ($J_{\text{HH}} = 13.2 \text{ Hz}$). Le produit (±)-Z-59 est directement engagé dans l'étape suivante sans purification en raison de sa faible stabilité sur colonne de silice.

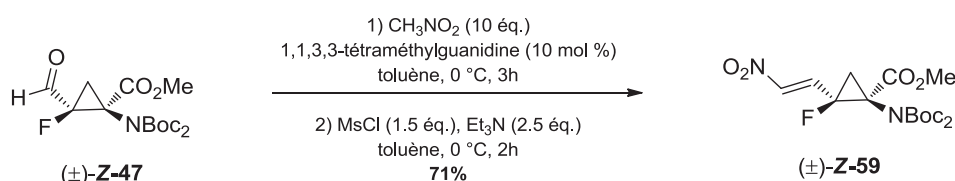


Schéma 79. Réaction de Henry et élimination

Ensuite, il nous paraissait judicieux de réduire simultanément la fonction nitro ainsi que la double liaison pour accéder à l'analogue de l'arginine de configuration *Z* dans un minimum d'étapes. L'hydrogénation du composé intermédiaire (±)-Z-59 en présence de palladium sur charbon à pression atmosphérique a été inefficace. Par ailleurs, une augmentation de la pression à 5 bars a conduit à l'ouverture du cyclopropane (Schéma 80). Les cyclopropanes vinyliques étant sujets à des ouvertures

¹⁸⁸ C. S. Burgey, D. V. Paone, A. W. Shaw, J. Z. Deng, D. N. Nguyen, C. M. Potteiger, S. L. Graham, J. P. Vacca, T. M. Williams, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3235-3238.

de cycle en présence de palladium,¹⁸⁵ il est nécessaire de réduire dans un premier temps la double liaison grâce au borohydrure de sodium selon une approche rapportée par l'équipe de Shuto.¹⁸⁹ Le composé saturé (±)-**Z-60** est obtenu avec un excellent rendement de 92%. L'unité nitro peut désormais être réduite en amine primaire (±)-**Z-61** en présence de palladium sur charbon sous une pression de 10 bars d'hydrogène avec 86% de rendement.

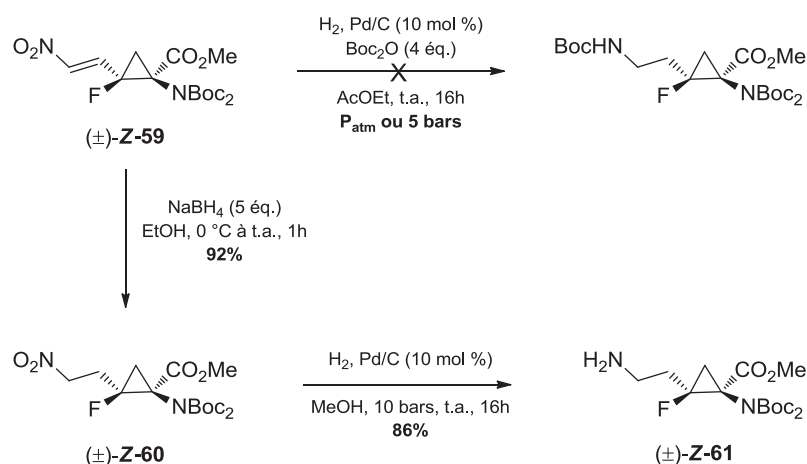


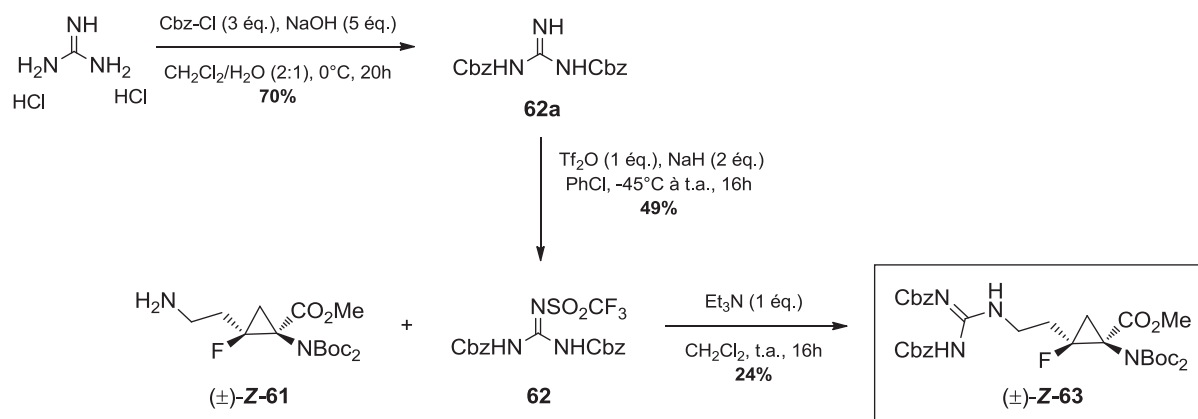
Schéma 80. Préparation du composé (±)-Z-61

La dernière étape de notre stratégie est une réaction de substitution nucléophile pour introduire le groupement guanidinium. Le réactif de guanidilation **62** est préparé en deux étapes selon un protocole décrit par Goodman à partir du chlorhydrate de la guanidine (Schéma 81).¹⁹⁰ Concernant les groupements protecteurs de ce réactif, il nous a paru judicieux de choisir une protection orthogonale à celles de la fonction aminoacide. L'utilisation du groupe Cbz s'est avéré être une stratégie de choix pour la protection de la chaîne latérale.

L'analogue protégé de l'arginine de configuration Z est donc obtenu par la réaction entre l'amine primaire (±)-**Z-61** et le réactif **62** avec un rendement faible de 24%. Cette faible efficacité provient de la dégradation de l'amine (±)-**Z-61** malgré son stockage à basse température. La conservation de l'amine sous la forme de chlorhydrate d'ammonium pourrait être une solution afin de pallier ce problème de stabilité. Le rendement global de la synthèse de l'analogue Z de l'arginine est de 7% pour 8 étapes.

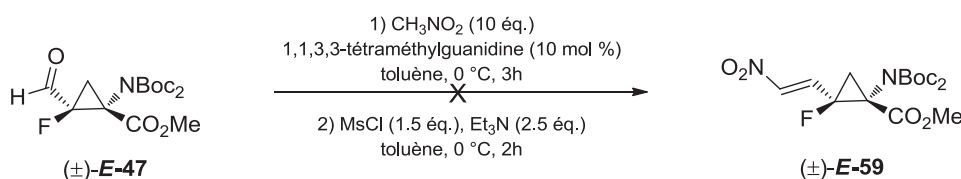
¹⁸⁹ S. Shuto, H. Takada, D. Mochizuki, R. Tsujita, Y. Hase, S. Ono, N. Shibuya, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2964-2968.

¹⁹⁰ a) K. Feichtinger, C. Zapf, H. L. Sings, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3804-3805 ; b) C. H. Hövelmann, J. Streuff, L. Brelot, K. Muniz, *Chem. Commun.* **2008**, 2334-2336.

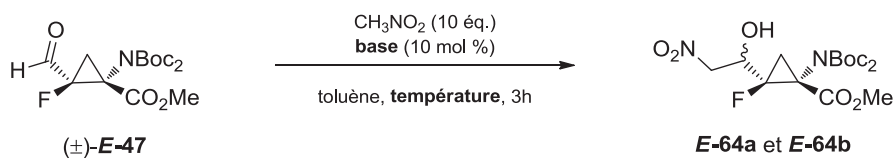


I.5.2 – Diastéréoisomère de configuration *E*

Concernant l'isomère de configuration *E*, des difficultés ont été rencontrées dès la formation du dérivé nitro α,β -insaturé (±)-*E*-59 *via* la réaction de Henry. En effet, l'application des conditions mises au point pour l'isomère *Z* a conduit à une multitude de signaux en RMN ^{19}F , dont de nombreux produits d'ouverture du cyclopropane (Schéma 82).



Nous avons donc décidé d'isoler dans un premier temps le nitroaldol (±)-*E*-64 en réalisant la réaction de Henry (Schéma 83).



Afin d'optimiser cette réaction, la base servant à déprotoner le nitrométhane ainsi que la température ont été modifiées. Selon les conditions employées, les deux diastéréoisomères du nitroaldol *E*-64a et *E*-64b sont observés dans des proportions différentes (Tableau 7).

Entrée	Base	Température	Rdt (%)	r.d. <i>E</i> -64a/ <i>E</i> -64b ^a
1	1,1,3,3-tétraméthylguanidine	0 °C	34	72:28
2	Triéthylamine	t.a.	97	0:100
3	NaOH 1M	0 °C à t.a.	89	0:100

^a Déterminé par RMN ¹⁹F

Tableau 7. Optimisation de la réaction de Henry

Lors de l'utilisation de la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, nous observons la formation des deux diastéréoisomères du nitroaldol *E*-64 avec un rapport diastéréoisomérique de 72:28 et un faible rendement de 34% (Entrée 1). En revanche, en choisissant comme base la triéthylamine¹⁹¹ ou la soude 1M,¹⁹² nous avons eu la surprise d'obtenir une diastéréosélectivité totale et d'excellents rendements (Entrées 2 et 3). Dans les trois cas, le brut réactionnel ne requiert pas de purification.

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction d'élimination pour fournir le dérivé insaturé (±)-*E*-59 (Schéma 84).

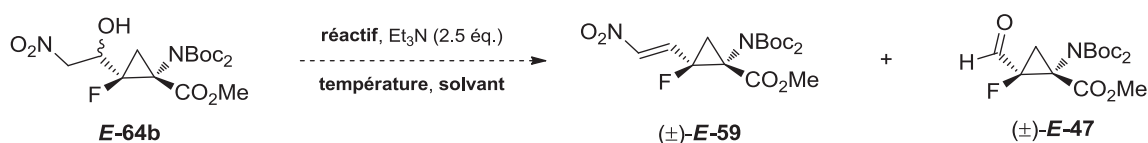


Schéma 84. Étape d'élimination

Différents réactifs de sulfonylation ont été envisagés afin de convertir l'hydroxyle en un meilleur groupement partant (Tableau 8).

Entrée	Réactif	Température	Solvant	(±)- <i>E</i> -59/(±)- <i>E</i> -47 ^a
1	MsCl	0 °C	toluène	dégradation
2	Tf ₂ O	t.a.	CH ₂ Cl ₂	43:57
3	TsCl	t.a.	CH ₂ Cl ₂	33:67
4	TsCl, DMAP (10 mol %)	0 °C à t.a.	CH ₂ Cl ₂	23:77
5	TsCl	-10 °C à t.a.	Et ₂ O	100:0

^a Déterminé par RMN ¹⁹F

Tableau 8. Essais d'activation de la fonction alcool

¹⁹¹ A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossío, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903-2907.

¹⁹² D. Lucet, S. Sabelle, O. Kostelitz, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583-2591.

Ces essais montrent la difficulté de mise au point de cette réaction. L'emploi du chlorure de méthanesulfonyle n'est pas une méthode d'activation efficace car l'apparition de nombreuses espèces fluorées est observée (Entrée 1). En utilisant l'anhydride triflique ou le chlorure de *p*-toluènesulfonyle, nous avons observé la réaction secondaire de rétro-Henry puisque l'aldéhyde (±)-**E-47** a été reformé. Plus précisément, lorsque la fonction alcool est activée sous la forme d'un triflate, la proportion d'aldéhyde (±)-**E-47** par rapport au produit désiré (±)-**E-59** est d'environ 3:2 (Entrée 2). Ce ratio est d'autant plus important avec l'utilisation d'un groupement tosylate, sans ou en présence de DMAP (Entrées 3 et 4). Dans le but d'éviter la réaction de rétro-Henry, nous avons choisi d'utiliser l'éther diéthylique comme solvant de réaction afin de faire précipiter les sels de chlorhydrate de triéthylammonium, déplaçant l'équilibre dans le sens de la formation du dérivé nitro α,β -insaturé (±)-**E-59**. Cet essai s'est avéré concluant car aucune trace d'aldéhyde (±)-**E-57** n'a été détectée. Cependant, le rendement isolé n'est que de 14%.

Faute de temps, la synthèse de l'analogue de l'arginine de configuration *E* n'a pu être poursuivie.

I.6 – Déprotections partielles et complète

La méthodologie de synthèse de nos analogues contraints fluorés ayant été optimisée, nous avons étudié la déprotection sélective de la fonction acide carboxylique et de la fonction amine du carbone d'acide aminé.

Le clivage des deux groupements *tert*-butoxycarbonyles protégeant la fonction amine de l'analogue de la leucine (±)-**Z-52** est réalisé en présence d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le 1,4-dioxane. Le composé (±)-**Z-65** est obtenu quantitativement sous forme de chlorhydrate d'ammonium (Schéma 85).

La déprotection de l'acide carboxylique a été plus compliquée. Un premier essai de saponification de l'ester méthylique du composé (±)-**Z-52** a été entrepris en présence d'hydroxyde de lithium sans résultat. Le fort encombrement de l'amine diprotégée est probablement la cause de ce manque de réactivité. Un traitement par le triflate d'ytterbium (III)¹⁹³ permet de pallier ce problème en déprotégeant sélectivement un seul des deux groupements *tert*-butoxycarbonyles de l'amine pour

¹⁹³ H. Kotsuki, T. Ohishi, T. Araki, K. Arimura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4869-4870.

conduire à l'intermédiaire (\pm)-**Z-66** avec un rendement de 93%. La saponification peut ensuite être réalisée pour accéder à l'acide carboxylique (\pm)-**Z-67** avec 76% de rendement (Schéma 85).

Enfin, la déprotection complète de l'analogue de la leucine (\pm)-**Z-52** dans un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique 12N porté à reflux a fourni le composé totalement déprotégé correspondant (\pm)-**Z-68**. Les groupements protecteurs sont clivés simultanément sans dégradation du cyclopropane malgré des conditions très drastiques (Schéma 85).

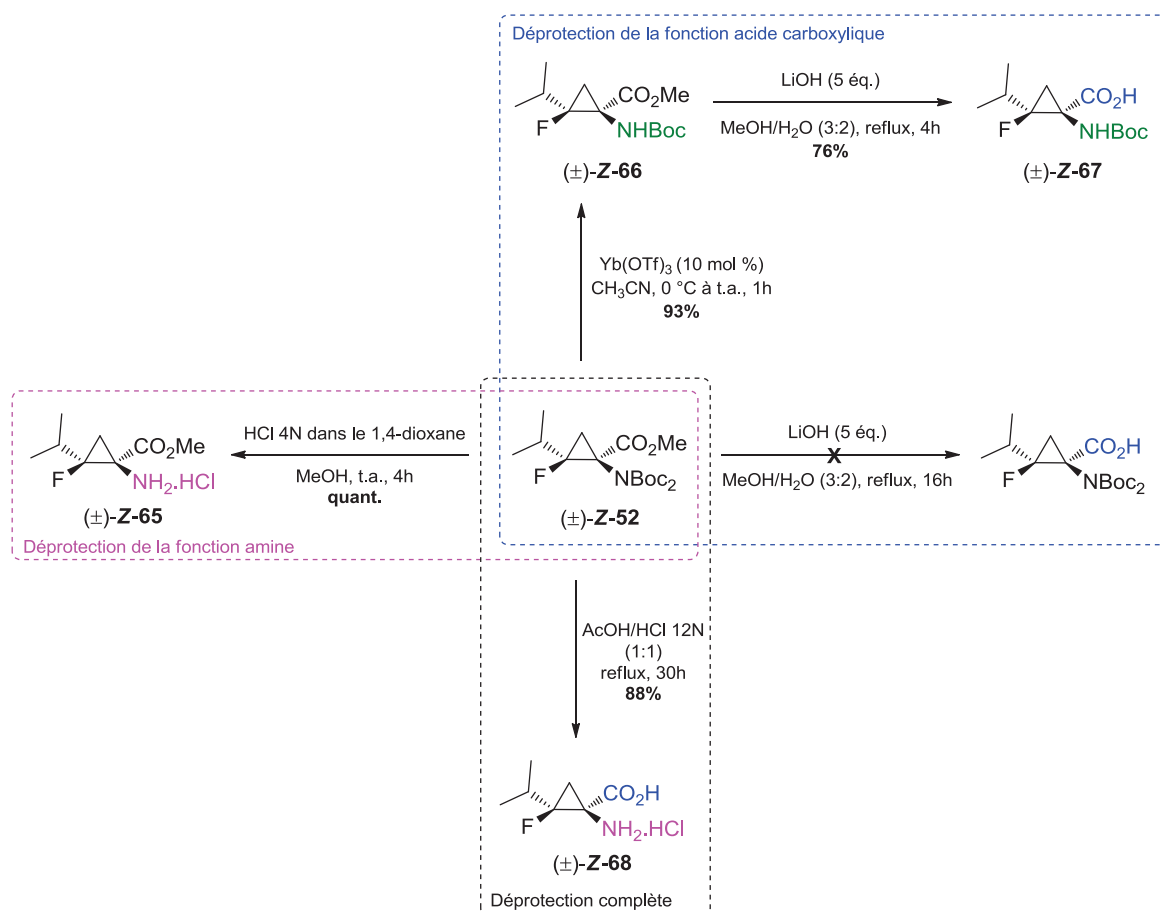


Schéma 85. Déprotections partielles et complète de l'analogue Z de la leucine

I.7 – Protection par un groupement Fmoc

En règle générale, les spécialistes en chimie peptidique synthétisent leurs peptides en utilisant la stratégie Fmoc (9H-fluoren-9-ylméthoxycarbonyl) pour protéger la fonction amine de leurs acides aminés. Ainsi, afin de pouvoir directement utiliser nos analogues d'acides aminés en synthèse peptidique sur phase solide (SPPS), nous avons décidé de protéger l'une de nos molécules par ce

groupement baso-labile dans les conditions de Schotten-Baumann (Schéma 86). Le chloroformiate de 9-fluorénylméthoxycarbonyl¹⁹⁴ (Fmoc-Cl) et le *N*-(9-fluorénylméthoxycarbonyl)succinimide¹⁹⁵ (Fmoc-OSu) sont les réactifs commerciaux les plus employés pour réaliser cette étape de protection.

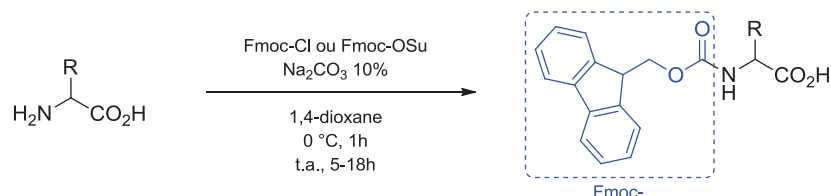


Schéma 86. Protection Fmoc d'une fonction amine dans les conditions de Schotten-Baumann

Différents essais de protection de l'analogue Z de la leucine (\pm)-**Z-68** ont été effectués (Schéma 87) et les conditions testées sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 9).

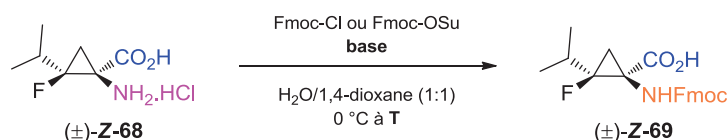


Schéma 87. Protection de la fonction amine du composé (\pm)-Z-68 par un groupement Fmoc

Entrée	Réactif	Base	Température	Rendement (%)
1		NaHCO ₃ (4 éq.)	t.a.	5
2		K ₂ CO ₃ (4 éq.)	t.a.	45
3	Fmoc-Cl (1.1 éq)	K ₂ CO ₃ (6 éq.)	t.a.	45
4		K ₂ CO ₃ (4 éq.)	40 °C	50
5		K ₂ CO ₃ (4 éq.)	60 °C	46
6	Fmoc-Cl (1.4 éq)	K ₂ CO ₃ (4 éq.)	t.a.	28 (+ produit diprotégé)
7		NaHCO ₃ (4 éq.)	t.a.	Aucune réaction
8	Fmoc-OSu (1.1 éq)	K ₂ CO ₃ (4 éq.)	t.a.	56
9		K ₂ CO ₃ (4 éq.)	40 °C	68
10		K ₂ CO ₃ (4 éq.)	50 °C	69

Tableau 9. Essais d'optimisation de la réaction de protection par un groupement Fmoc

¹⁹⁴ C.-D. Chang, M. Waki, M. Ahmad, J. Meienhofer, E. O. Lundell, J. D. Haug, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1980**, 15, 59-66.

¹⁹⁵ a) R. C. deL. Milton, E. Becker, S. C. F. Milton, J. E. J. Baxter, J. F. Elsworth, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1987**, 30, 431-432 ; b) D. A. Wellings, E. Atherton, *Methods Enzymol.* **1997**, 289, 44-67.

Ces différents essais soulignent la difficulté d'optimisation de cette réaction d'ordinaire efficace pour la protection des acides aminés naturels. Il apparaît clairement que l'hydrogénocarbonate de sodium n'est pas une base appropriée pour l'analogue (\pm)-**Z-68** car seulement 5% de produit attendu est formé en présence de Fmoc-Cl (Entrée 1) et aucune réaction n'est observée avec le Fmoc-OSu (Entrée 7). L'utilisation du carbonate de potassium a conduit à de meilleurs résultats à température ambiante aussi bien avec le Fmoc-Cl qu'avec le Fmoc-OSu avec des rendements de 45 et 56% respectivement (Entrées 2 et 8). L'augmentation du nombre d'équivalents de base n'a pas conduit à un meilleur rendement (Entrée 3) et l'utilisation de 1,4 équivalents de Fmoc-Cl a entraîné la formation de produit diprotégé (Entrée 4). Une augmentation de la température à 40 °C a permis de légèrement améliorer le rendement avec le Fmoc-Cl (Entrée 4). Ce résultat est plus significatif en employant le Fmoc-OSu (Entrée 9). Enfin, le fait d'augmenter la température à 50 ou 60 °C n'apporte pas d'amélioration (Entrées 5 et 10). Les conditions de choix pour la protection de la fonction amine de notre analogue cyclopropanique fluoré sont donc l'emploi de Fmoc-OSu en présence de K_2CO_3 à une température de 40 ou 50 °C.

II - Synthèse asymétrique de l'analogue Z de la leucine

Les stratégies de synthèse présentées dans le paragraphe précédent fournissent nos analogues sous forme de mélange racémique. Cela peut être un frein pour leur application à la synthèse de peptidomimétiques car une résolution du racémique ou une séparation par chromatographie sur phase chirale serait nécessaire au préalable. Il paraît donc intéressant de développer un nouvel accès efficace vers ces acides aminés contraints énantiopurs.

Pour cela, nous avons choisi de montrer la synthèse de l'analogue Z de la leucine énantiomériquement pure en utilisant la méthodologie diastéréosélective développée récemment au laboratoire.¹¹⁴ La chiralité du cyclopropane est contrôlée grâce à l'utilisation d'un nouveau réactif de cyclopropanation fluoré chiral : la (*S*)-*N*-(dibromofluoroacétyl)-4-*iso*-propyl-5,5-diméthylloxazolidin-2-one **18** (Figure 49).

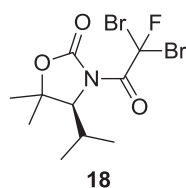


Figure 49. Structure de l'oxazolidinone fluorée chirale **18**

II.1 – Préparation du synthon fluoré chiral

La synthèse de l'oxazolidinone chirale **72** permettant d'accéder au synthon **18** a été décrite dans la littérature¹⁹⁶ et débute par la protection de la fonction amine de l'ester méthylique de la L-valine par un groupement Boc. L'amine monoprotégée **70** obtenue quantitativement est ensuite engagée dans une réaction de Grignard pour fournir l'alcool tertiaire **71** avec un rendement de 56%. L'oxazolidinone chirale **72** est formée suite à l'ajout de *tert*-butoxyde de potassium entraînant une réaction de cyclisation.

En parallèle, le chlorure de dibromofluoroacétyle **74** est préparé en deux étapes à partir du dibromofluoroacétate d'éthyle. Une réaction de saponification est réalisée pour accéder dans un premier temps à l'acide carboxylique correspondant **73** avec un rendement de 72%. Cet intermédiaire est ensuite converti en chlorure d'acide **74** par un traitement dans le chlorure de thionyle au reflux avec un rendement de 53%.

Enfin, l'oxazolidinone **72**, préalablement déprotonée par le *n*-butyllithium, est condensée sur le chlorure d'acide **74** pour conduire à la formation du réactif chiral **18** substitué par le motif dibromofluoroacétyle avec 82% de rendement (Schéma 88).

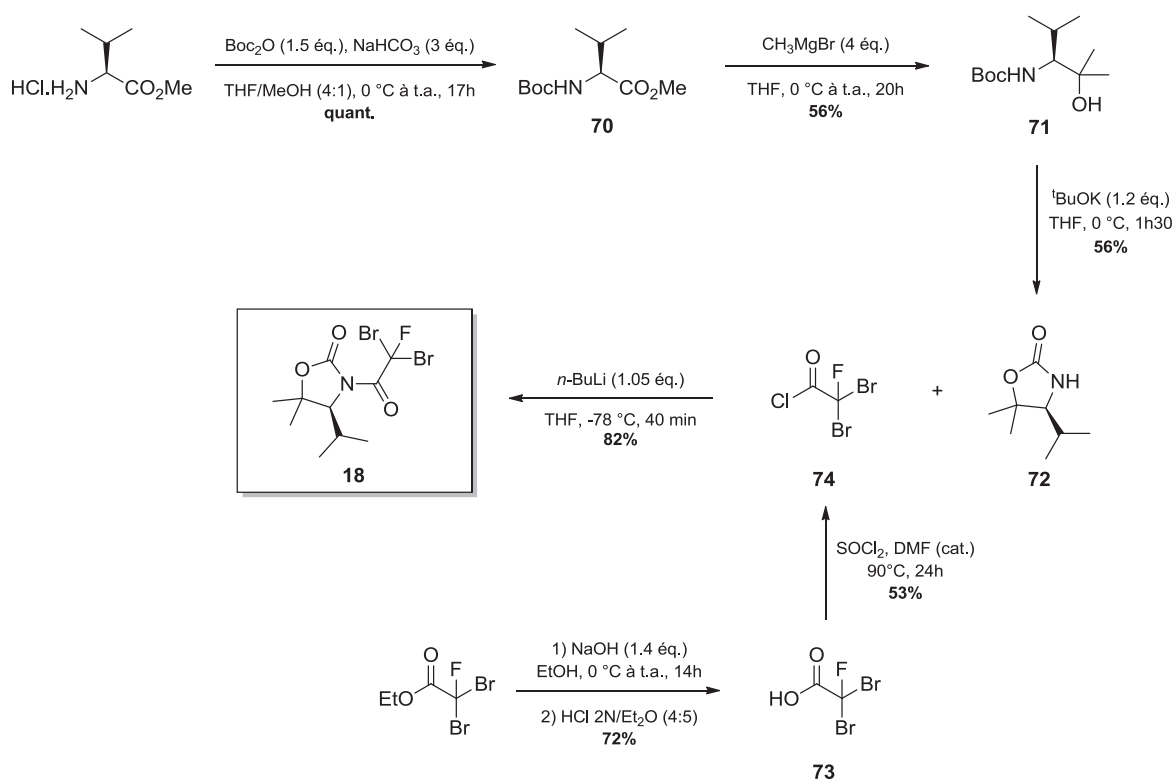


Schéma 88. Synthèse de l'oxazolidinone fluorée chirale **18**

¹⁹⁶ S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, M. E. C. Polywka, R. S. Prasad, H. J. Sanganee, *Synlett* **1998**, 519-521.

II.2 – Synthèse de l'analogue Z énantiomériquement pur de la leucine

L'auxiliaire chiral **18** est ensuite engagé dans la réaction de cyclopropanation mise au point par notre groupe de recherche en présence de zinc et de chlorure de lithium (Schéma 89).¹¹³ Le cyclopropane **75** est obtenu avec un rendement de 78%, une diastéréosélectivité Z/E de 73:27 ainsi que de bons excès diastéréoisomériques pour chacun des deux isomères. À ce stade de l'étude, ceux-ci sont séparables par chromatographie sur gel de silice et seul l'isomère (1S,2S)-**Z-75** est engagé dans la suite de la synthèse.

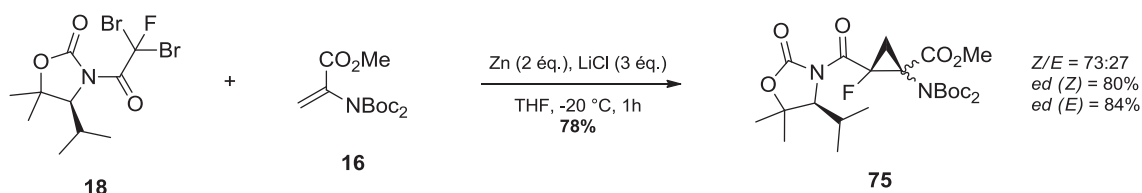


Schéma 89. Réaction de cyclopropanation diastéréosélective

Le clivage de la copule chirale est entrepris en conditions basiques au moyen de lithine et d'une solution de peroxyde d'hydrogène à 35% dans l'eau pour aboutir à l'acide carboxylique (1S,2S)-**Z-41** énantiomériquement pur avec un rendement de 82% (Schéma 90).

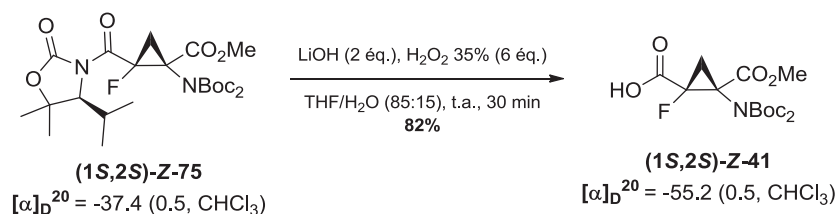


Schéma 90. Clivage de la copule chirale en milieu basique

La suite de la synthèse pour accéder à l'analogue Z énantipur de la leucine est identique à la stratégie mise au point pour la version racémique (cf. paragraphe I.3 page 93) (Schéma 91). L'acide carboxylique (1S,2S)-**Z-41** intermédiairement converti en anhydride mixte en présence de chloroformate d'éthyle est réduit par le borohydrure de sodium pour conduire à l'alcool primaire (1S,2S)-**Z-40**. L'oxydation de ce dernier est réalisée grâce à l'IBX. L'aldéhyde (1S,2S)-**Z-47** est ensuite transformé en alcool secondaire (1S,2S)-**Z-48** par l'addition du bromure de méthylmagnésium à -20 °C, puis celui-ci est oxydé au moyen d'IBX pour conduire à la cétone correspondante (1S,2S)-**Z-50** avec un rendement de 45%. Une réaction de Wittig permet ensuite d'obtenir le cyclopropane vinylique (1R,2S)-**Z-51**, qui est ensuite engagé dans une réaction d'hydrogénation en utilisant le

catalyseur de Wilkinson sous une pression de 20 bars pour fournir l'analogue de la leucine (1*R*,2*S*)-**Z**-**52** souhaité.

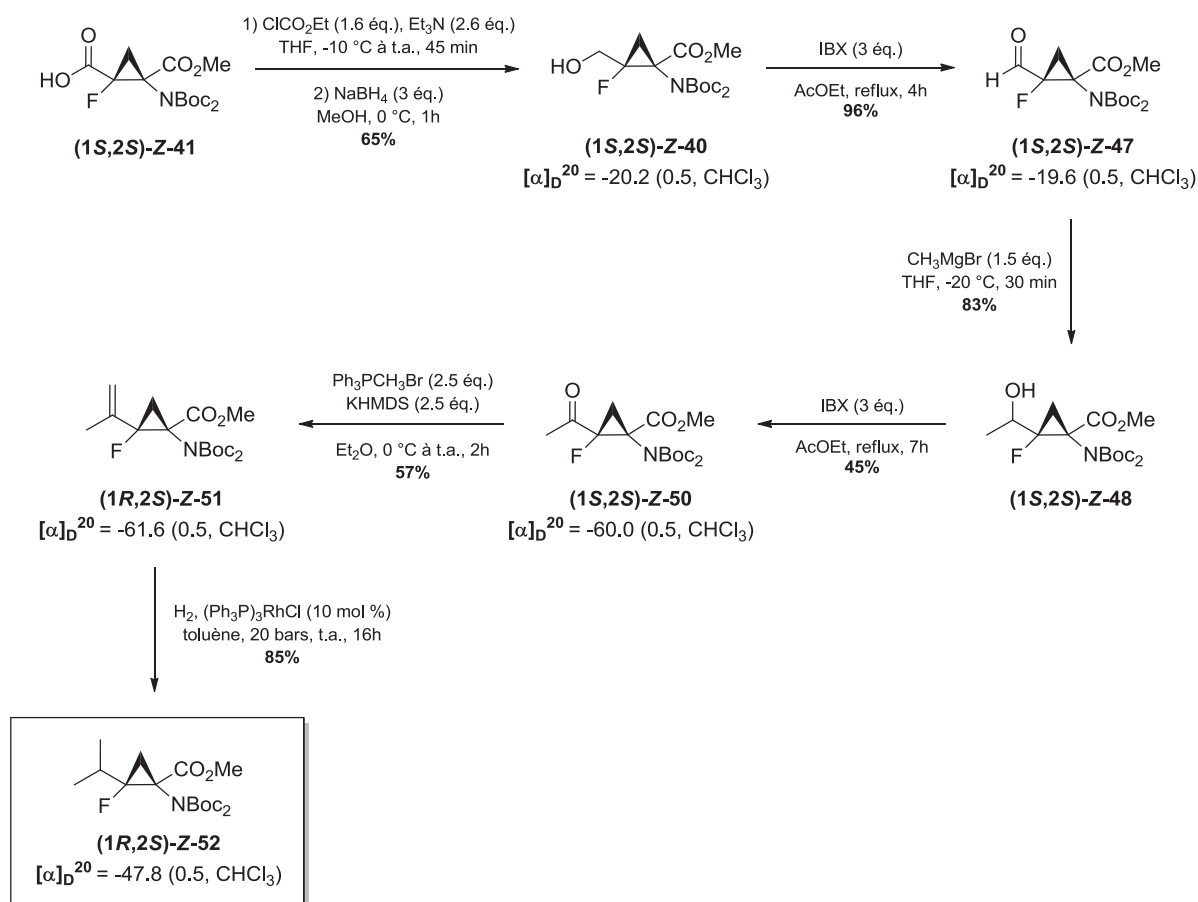


Schéma 91. Synthèse asymétrique de (1*R*,2*S*)-**Z**-**52**, analogue énantiomériquement pur de la leucine

III – Application à la synthèse de peptidomimétiques

Nos aminoacides cyclopropaniques monofluorés ont ensuite été incorporés dans des chaînes peptidiques afin d'accéder à de nouveaux peptidomimétiques. Pour ce faire, nous avons élaboré avec succès un premier tripeptide par synthèse peptidique en solution. Puis, nous avons prouvé que nos synthons fluorés pouvaient être utilisés en synthèse peptidique sur phase solide grâce à la conception d'un térapeptide.

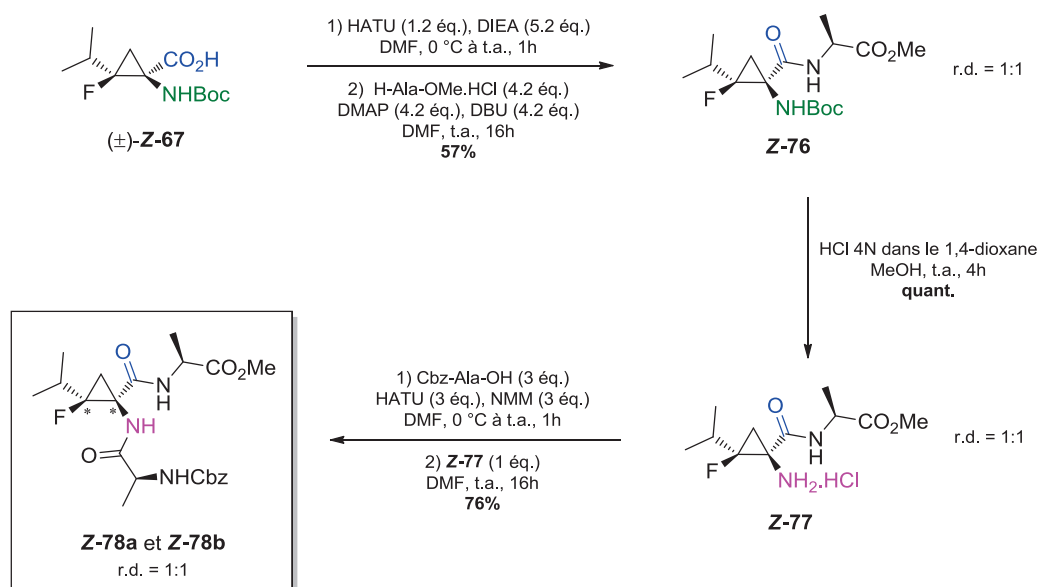
III.1 – Synthèse du tripeptide Cbz-Ala-[(Z-F-cyclo)-Leu]-Ala-OMe en phase homogène

La synthèse d'un tripeptide présentant un motif cyclopropanique fluoré sur une chaîne latérale a été mise au point à partir de l'analogue racémique de configuration Z de la leucine et de l'acide aminé naturel L-alanine dans des conditions classiques de couplage peptidique en solution.

Nous avons choisi d'introduire le premier aminoacide sur la partie C-terminale du cyclopropane fluoré. La fonction acide carboxylique doit par conséquent être préalablement déprotégée selon la procédure décrite dans le paragraphe I.6 (page 105). L'acide (\pm)-**Z-67** obtenu est ensuite activé par l'agent de couplage HATU en présence de DIEA. Une solution de l'ester méthylique de la L-alanine en présence de DMAP et de DBU¹⁹⁷ est ensuite introduite pour conduire au dipeptide **Z-76** sous la forme de deux diastéréoisomères (r.d. = 1:1 déterminé par RMN ¹⁹F). L'amine monoprotégée de ce dipeptide est ensuite libérée par un traitement en milieu acide pour fournir quantitativement le chlorhydrate d'ammonium **Z-77** (r.d. = 1:1 déterminé par RMN ¹⁹F). L'étape de déprotection ainsi réalisée, le couplage du troisième acide aminé, la *N*-carbobenzyloxy-L-alanine peut être effectué en s'inspirant d'une procédure décrite par les laboratoires Boehringer pour le couplage peptidique d'un cyclopropylaminoacide.¹⁹⁸ La Cbz-L-alanine est tout d'abord activée par le HATU en présence de *N*-méthylmorpholine, puis l'ester activé formé est mis en présence du dipeptide **Z-77** pour accéder au composé souhaité **Z-78** avec un rendement de 76% (r.d. = 1:1 déterminé par RMN ¹⁹F). La séparation des deux diastéréoisomères **Z-78a** et **Z-78b** a été réalisée en collaboration avec les laboratoires Janssen par chromatographie en phase supercritique (Schéma 92).

¹⁹⁷ X. Li, Y.-K. Zhang, Y. Liu, S. Zhang, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, L. Liu, W. Bu, W. M. Kazmierski, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, M. Duan, J.-J. Ji, J. P. Cooper, M. D. Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, Z.-J. Ni, W. Zou, J. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7493-7497.

¹⁹⁸ J. Rancourt, D. R. Cameron, V. Gorys, D. Lamarre, M. Poirier, D. Thibeault, M. Llinàs-Brunet, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2511-2522.



III.2 – Synthèse automatisée du peptide H-Phe-[(Z-F-cyclo)-Met]-Arg-Phe-NH₂ sur support solide

L'influence d'un cyclopropane sur la structure secondaire d'une chaîne peptidique a été largement étudiée par le groupe de Burgess au cours des deux dernières décennies. Il a ainsi décrit la synthèse d'analogues cyclopropaniques du neuropeptide anti-opioïde H-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ en substituant la méthionine par chacun des quatre isomères de son analogue cyclique (Figure 50).¹⁹⁹

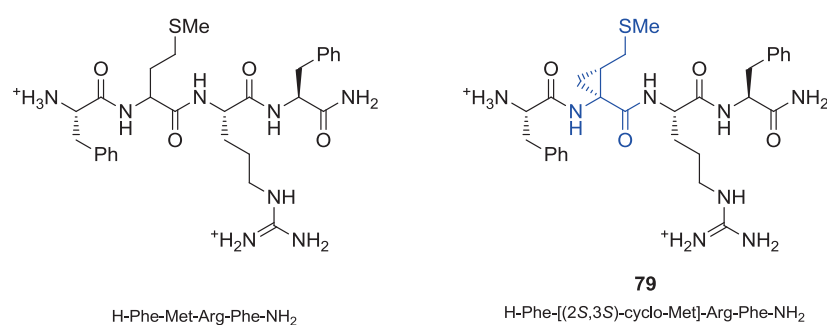


Figure 50. Structure de H-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ et de son analogue H-Phe-[(2S,3S)-cyclo-Met]-Arg-Phe-NH₂

Les quatre peptidomimétiques ont montré une meilleure activité biologique que le peptide initial. En revanche, une diminution de l'affinité avec le récepteur a été observée en raison d'une modification

¹⁹⁹ a) K. Burgess, K.-K. Ho, B. M. Pettitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 799-800 ; b) K. Burgess, K.-K. Ho, B. M. Pettitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 54-65 ; c) K. Burgess, K.-K. Ho, B. Pal, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3808-3819.

de la structure secondaire induite par la présence du cyclopropane. En effet, l'étude conformationnelle par RMN du térapeptide **79** a démontré que l'acide aminé cyclopropanique engendrait un repliement du peptide sous la forme d'un coude γ centré sur ce résidu (Figure 51).

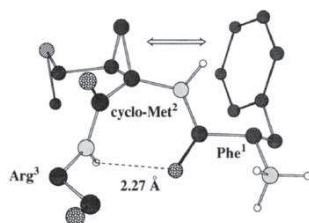


Figure 51. Coude γ centré sur le résidu [(2S,3S)-cyclo-Met]

Suite à ces travaux, nous avons décidé d'évaluer l'impact de la présence d'un acide aminé cyclopropanique fluoré sur la structure secondaire du neuropeptide H-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ en synthétisant le peptidomimétique fluoré **Z-80** correspondant (Figure 52) par synthèse peptidique sur support solide.

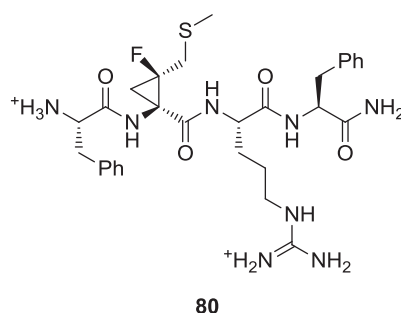


Figure 52. Structure du térapeptide H-Phe-[(Z-F-cyclo)-Met]-Arg-Phe-NH₂

L'étude structurale sera réalisée au sein de l'équipe de Chimie Organique et Biologie Structurale de Rouen du laboratoire COBRA (UMR 6014).

III.2.1 – Préparation du synthon Fmoc-[(Z-F-cyclo)-Met]-OH

L'analogue de configuration Z de la méthionine a été préparé en version Fmoc en deux étapes à partir du composé (\pm)-**Z-44** (Schéma 93). L'acide aminé est totalement déprotégé dans un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique 12N à reflux pour conduire au composé (\pm)-**Z-81**. La réaction de protection Fmoc est ensuite réalisée selon les conditions mises au point précédemment (cf. paragraphe I.7 page 106) pour former le produit souhaité (\pm)-**Z-82** avec un rendement de 46%.

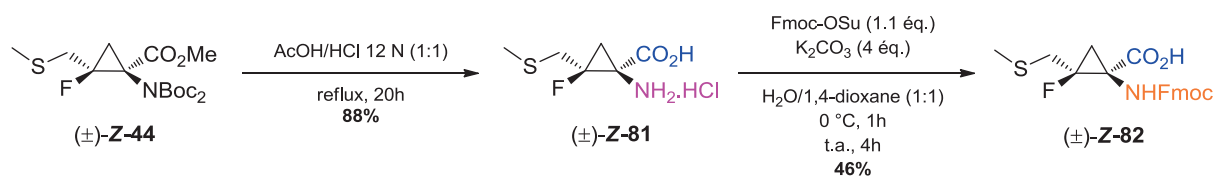


Schéma 93. Synthèse de l'analogue Z de la méthionine en stratégie Fmoc

III.2.2 – Synthèse automatisée du peptide H-Phe-[(Z-F-cyclo)-Met]-Arg-Phe-NH₂

La synthèse du térapeptide H-Phe-[(Z-F-cyclo)-Met]-Arg-Phe-NH₂ a été réalisée avec l'aide du Pr. Anthony Romieu, membre de l'équipe de Chimie Bio-Organique au sein du laboratoire COBRA.

Le linker employé permettant d'ancrer le premier aminoacide sur la résine est un linker Rink AMide (RAM) afin de travailler en stratégie Fmoc et d'obtenir une fonction amide C-terminale (Figure 53).

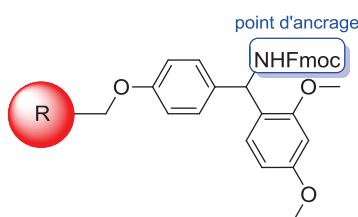


Figure 53. Structure du linker Rink AMide

La synthèse a tout d'abord débuté par le couplage automatisé des deux premiers acides aminés sur la résine Rink AMide. Les réactifs utilisés sont les suivants : Fmoc-Phe-OH (4 équ.) et Fmoc-Arg(Pbf)-OH (4 équ.) et le solvant employé par l'automate est la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP). Par ailleurs, la fonction acide carboxylique de chaque aminoacide est activée par le HATU en présence de DIEA. Notons que seulement quatre équivalents de chaque acide aminé seront utilisés pour cette synthèse. En effet, l'obtention d'une plus grande quantité de composé (±)-Z-82 est difficilement réalisable en raison du nombre d'étapes nécessaires à sa conception. Le dipeptide Arg-Phe est donc synthétisé et immobilisé sur la résine (Figure 54).

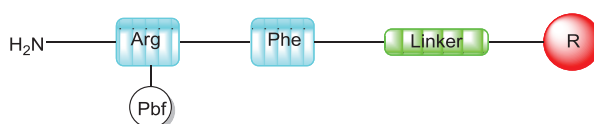


Figure 54. Synthèse du dipeptide Arg-Phe

À chaque fin de cycle, afin de s'assurer que le couplage est total, quelques billes de résine sont prélevées et le test de Kaiser permet de détecter la présence d'amines primaires résiduelles.

Test de Kaiser :

Dans un tube à hémolyse sont placés :

- quelques billes de résine ;
- 75 μ L de Phénol/EtOH ;
- 100 μ L de KCN/Pyridine ;
- 100 μ L de Ninhydrine/EtOH.

Le milieu est ensuite chauffé quelques minutes à 115 °C. En l'absence de fonctions amines primaires libres, le test de Kaiser est négatif et les billes de résine sont de couleur jaune. Au contraire, si le couplage n'est pas quantitatif, les billes adoptent une coloration bleu-violet.

Ne connaissant pas le comportement de nos synthons en SPPS, nous avons jugé préférable de réaliser le couplage de l'acide aminé (\pm)-**Z-82** manuellement. Pour cela, la fonction acide carboxylique du composé (\pm)-**Z-82** est activée par le HATU en présence de DIEA dans la NMP. Après 30 min d'agitation, la résine sur laquelle est fixé le dipeptide est ajoutée à la solution et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h. Une fois le couplage terminé (test de Kaiser négatif), la résine est récupérée, lavée et réintroduite dans le synthétiseur automatique. La protection Fmoc *N*-terminale est clivée, puis le dernier acide aminé (Fmoc-Phe-OH) est couplé avec succès.

L'ultime étape est la déprotection de la chaîne latérale de l'arginine ainsi que le clivage du tétrapeptide de la résine par une solution composée de TFA 95%, H₂O 2.5% et TIPS 2.5% préalablement refroidie à 0 °C. Le TIPS (triisopropylsilane) et l'eau jouent le rôle de scavengers en piégeant les carbocations générés lors de la déprotection des chaînes latérales afin d'éviter d'éventuelles réactions secondaires. Le milieu réactionnel est donc agité 15 min à 0 °C, puis 3h à température ambiante. La résine est alors filtrée et rincée avec le minimum d'acide trifluoroacétique et le filtrat est concentré au Rotavapor.

Pour terminer, le résidu obtenu est précipité dans de l'éther diéthylique puis centrifugé. Le surnageant est séparé et le tétrapeptide **Z-80** peut être récupéré. Après analyse par HPLC analytique et caractérisation par analyse de masse, le tétrapeptide obtenu sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (r.d. = 1:1) a été confié aux laboratoires Janssen pour une séparation par

chromatographie en phase supercritique. Malheureusement, aucune condition n'a permis d'effectuer la séparation des deux isomères.

Ensuite, lorsque le composé **Z-80** a été confié à l'équipe de Chimie Organique et Biologie Structurale dans le but de réaliser les études conformationnelles, nous avons eu la surprise d'observer lors des premières analyses une dégradation du tétrapeptide. Malgré une conservation à -20 °C, ce produit ne semble pas être stable dans le temps car plusieurs mois se sont écoulés entre la synthèse et les études structurales en raison des essais de séparation des deux diastéréoisomères. Par conséquent, la synthèse du peptide **Z-80** a de nouveau été entreprise et est actuellement en cours.

IV – Fluorocyclopropanes d'intérêt industriel

Dans le cadre de notre collaboration avec la société Janssen, celle-ci a montré un grand intérêt pour nos analogues cyclopropaniques fluorés d'acides aminés naturels, en particulier pour l'analogue de l'arginine. Ils nous ont ainsi proposé de mettre au point la synthèse du building-block (\pm)-**Z-83** par l'aménagement fonctionnel de l'acide carboxylique de la fonction aminoacide (Schéma 94). Ce synthon sera ensuite intégré dans différentes chaînes peptidiques par leurs équipes de recherche. Pour des raisons de confidentialité, les structures de leurs peptidomimétiques cibles ne seront pas décrites.

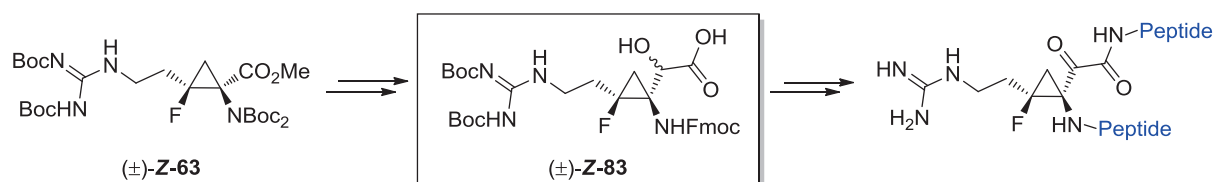


Schéma 94. Structure du building block (\pm)-**Z-83**

IV.1 – Stratégie rétrosynthétique

Il nous a paru judicieux d'explorer les étapes d'aménagement fonctionnel de l'acide carboxylique C-terminal en présence de l'unité nitro sur la chaîne latérale, la grande stabilité de ce groupement le désignant comme intermédiaire de choix.

La cible (\pm)-**Z-83** pourrait donc être obtenue par la protection de la fonction amine libre de l'intermédiaire (\pm)-**Z-84**, suivie de l'hydrogénation de la fonction nitro et de l'introduction du motif

guanidinium. L'acide carboxylique du composé (\pm)-**Z-84** serait issu de l'hydrolyse acide de la fonction cyanohydrine du composé (\pm)-**Z-85**. Cette dernière proviendrait de l'aldéhyde (\pm)-**Z-86** par l'addition d'un ion cyanure. Quant à l'aldéhyde (\pm)-**Z-86**, il pourrait être obtenu à partir de l'ester méthylique (\pm)-**Z-87**. Enfin, la stratégie permettant d'accéder à la fonction nitro à partir du composé (\pm)-**Z-17** a déjà été décrite précédemment (cf. paragraphe I.5 page 101) (Schéma 95).

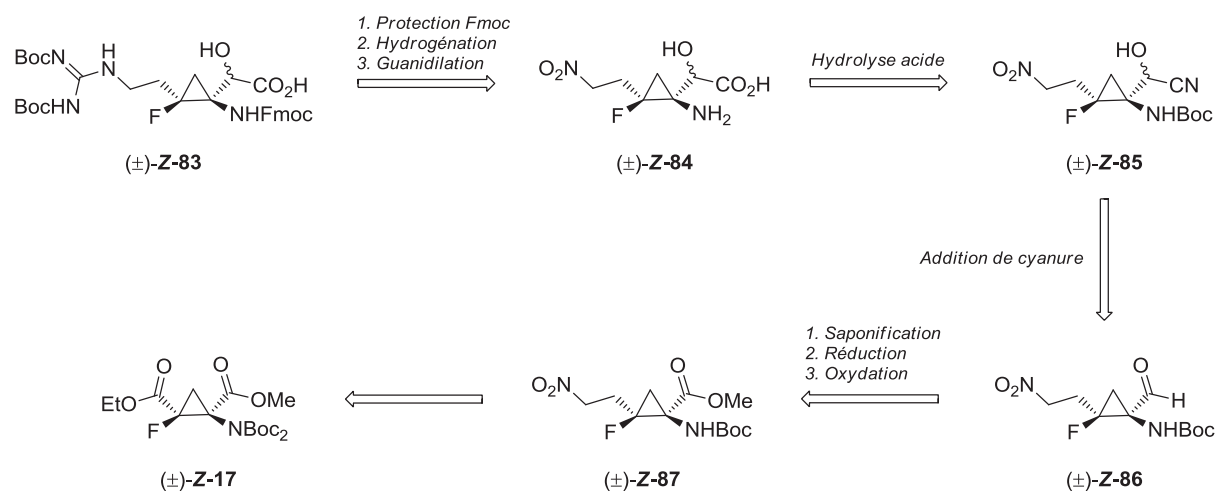
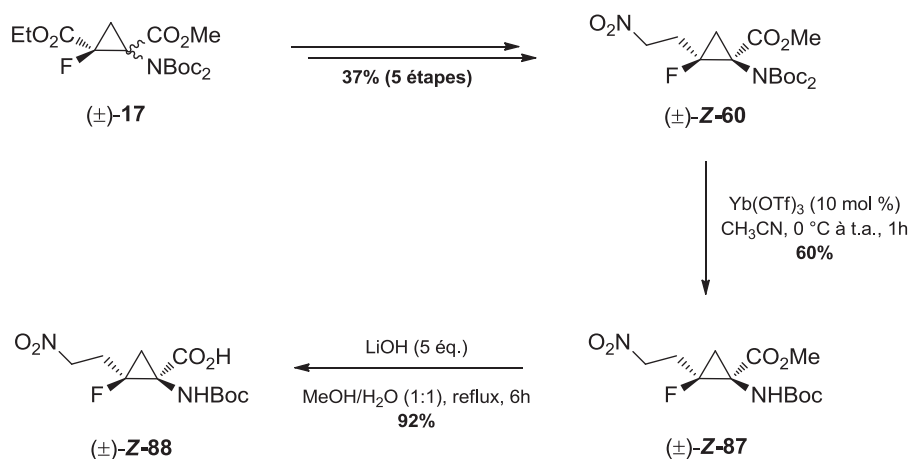


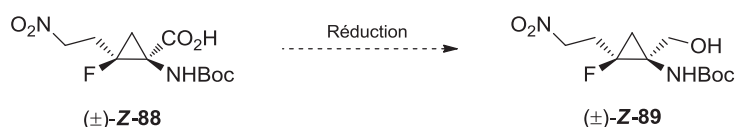
Schéma 95. Stratégie rétrosynthétique

IV.2 – Synthèse du building block (\pm)-**Z-83**

L'intermédiaire (\pm)-**Z-60** substitué par une fonction nitro a tout d'abord été synthétisé en 5 étapes à partir du composé (\pm)-**17** avec un rendement global de 37%. L'un des groupements *tert*-butoxycarbonyl protégeant l'amine est ensuite clivé en présence de triflate d'ytterbium (III) afin de diminuer l'encombrement stérique autour du carbone d'acide. La saponification de l'ester méthylique par la lithine fournit l'acide carboxylique (\pm)-**Z-88** avec un excellent rendement de 92% (Schéma 96).



La réduction de l'acide (±)-Z-88 a ensuite été étudiée afin de conduire au composé (±)-Z-89 substitué par une fonction alcool (Schéma 97, Tableau 10).



Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	1) ClCO ₂ Et (1.6 équ.), Et ₃ N (2.6 équ.), THF, -10 °C à 0 °C, 45 min	10
	2) NaBH ₄ (2 équ.), MeOH, 0 °C, 1h	
2	1) ClCO ₂ ⁱ Bu (1.6 équ.), NMM (2.6 équ.), THF, -10 °C à 0 °C, 45 min	9
	2) NaBH ₄ (2 équ.), MeOH, 0 °C, 1h	
3	BH ₃ .THF (3 équ.), THF, 0°C à t.a., 20h	10
4	NaBH ₄ (1.2 équ.), I ₂ (0.5 équ.), THF, 0 °C, 16h	30

Tableau 10. Conditions réactionnelles de la réduction de la fonction acide carboxylique

Une courte étude a montré que la réduction de l'acide était difficile à mettre en œuvre. En effet, la stratégie passant intermédiairement par un anhydride mixte a conduit à un rendement ne dépassant pas les 10%, aussi bien en présence de chloroformiate d'éthyle (Entrée 1) qu'avec le chloroformiate d'*iso*-butyle (Entrée 2). L'emploi d'un réducteur électrophile tel que le BH₃ n'a pas montré de meilleurs résultats (Entrée 3). Quant à la méthode permettant de générer du BH₃ *in situ* à partir de

borohydrure de sodium et de diiode,²⁰⁰ seul un rendement peu satisfaisant de 30% a été obtenu (Entrée 4).

Il était donc nécessaire de trouver une alternative, et nous nous sommes demandés si la fonction ester méthylique ne pouvait pas être réduite directement pour obtenir l'alcool désiré (Schéma 98).

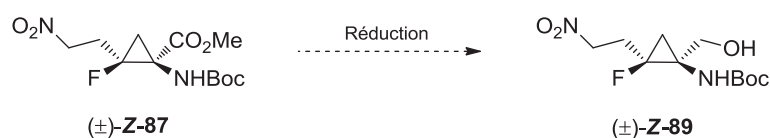


Schéma 98. Réduction de la fonction ester méthylique

Trois différents donneurs d'hydrures ont été testés, et les conditions réactionnelles mises en œuvre sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 11).

Entrée	Réactif	Solvant	Température	Rendement (%)
1	LiBH ₄ (2 éq.)	MeOH	0 °C à t.a.	aucune réaction
2	LiBH ₄ (2 éq.)	THF	0 °C à t.a.	29
3	LiAlH ₄ (2 éq.)	THF	-78 °C à t.a.	17
4	DIBAL-H (2.5 éq.)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C	46
5	DIBAL-H (2.5 éq.)	CH₂Cl₂	-30 °C	56
6	DIBAL-H (2.5 éq.)	CH ₂ Cl ₂	0 °C	22
7	DIBAL-H (3 éq.)	CH ₂ Cl ₂	-30 °C	48
8	DIBAL-H (5 éq.)	CH ₂ Cl ₂	-30 °C	27

Tableau 11. Conditions réactionnelles de la réduction de la fonction ester méthylique

Aucune réaction n'a été observée en employant le borohydrure de lithium dans le méthanol (Entrée 1). En revanche, l'utilisation d'un solvant moins polaire tel que le THF a conduit à un rendement de 29% (Entrée 2). Cependant, ce résultat reste insatisfaisant et un réducteur plus réactif a été testé : le tétrahydroaluminate de lithium (Entrée 3). Mais seul un rendement de 17% a été obtenu en raison de la dégradation du produit de départ (multitude de signaux en RMN ¹⁹F). Les résultats les plus significatifs ont été obtenus en présence de 2.5 équivalents de DIBAL-H : à -78 °C, 46% de produit désiré a été isolé (Entrée 4). L'augmentation de la température à -30 °C a permis d'obtenir un rendement de 56% (Entrée 5). Par contre, le fait de travailler à 0 °C ou d'augmenter le nombre d'équivalents de DIBAL-H n'ont pas donné de résultats satisfaisants (Entrées 6 à 8). Les conditions

²⁰⁰ J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5964-5965

retenues pour la réduction de l'ester méthylique sont donc l'utilisation de 2.5 équivalents de DIBAL-H et une température de -30 °C.

L'alcool primaire a ensuite été oxydé sans difficulté en présence d'IBX pour accéder à l'aldéhyde (±)-**Z-86** (Schéma 99).

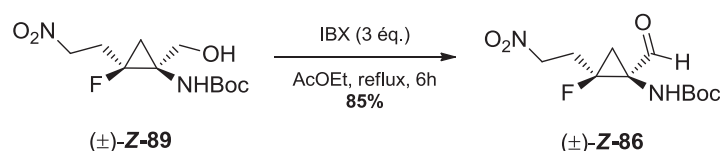


Schéma 99. Oxydation de l'alcool (±)-**Z-89**

Malheureusement, de nouveaux problèmes sont apparus lors de l'addition d'un anion cyanure pour conduire à la cyanohydrine correspondante **Z-85** (Schéma 100, Tableau 12).

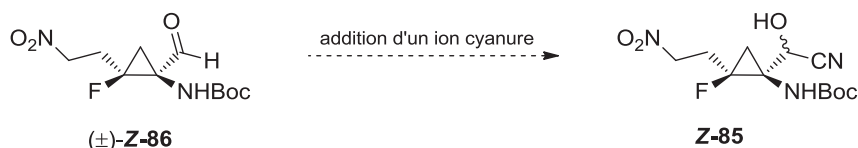


Schéma 100. Synthèse de la cyanohydrine **Z-85**

Entrée	Réactif	Conditions	Résultat
1	TMSCN (1.5 éq.)	BF ₃ .Et ₂ O (1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 2h	dégradation
2	TMSCN (1.5 éq.)	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 2h	aucune réaction
3	NaCN (1.2 éq.)	NH ₄ Cl (1.3 éq.), Et ₂ O/H ₂ O (1:1), 0 °C à t.a., 1h	44% ^a (r.d. = 1:1) ^b
4	NaCN (1.2 éq.)	NH ₄ Cl (1.3 éq.), Et ₂ O/H ₂ O (1:1), -10 °C à t.a., 1h	38% ^a (r.d. = 1:1) ^b
5	KCN (1.2 éq.)	NH ₄ Cl (1.3 éq.), Et ₂ O/H ₂ O (1:1), 0 °C à t.a., 1h	54% ^a (r.d. = 1:1) ^b

^a Rendement brut

^b Déterminé par RMN ¹⁹F

Tableau 12. Essais d'obtention de la cyanohydrine **Z-85**

Tout d'abord, une procédure décrite par Reiser²⁰¹ employant le cyanure de triméthylsilyle en présence de trifluorure de bore étherate a été appliquée. Ces conditions ont conduit à la dégradation du substrat fluoré car aucun signal n'a été détecté en RMN ¹⁹F (Entrée 1). De plus, aucune réaction n'est observée en l'absence de l'acide de Lewis (Entrée 2).

²⁰¹ C. Böhm, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955-2965.

D'autres sources de cyanure ont donc été utilisées telles que le cyanure de sodium²⁰². Ce réactif a conduit à la formation du composé souhaité sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères. Deux essais ont été réalisés à 0 °C et à -10 °C conduisant à des rendements bruts de 44 et 38% respectivement (Entrées 3 et 4). En raison de l'instabilité du composé **Z-85** sur silice, aucune purification n'a pu être effectuée.

Enfin, dans le but d'optimiser la réaction, le cyanure de sodium a été remplacé par le cyanure de potassium et le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 54% (Entrée 5).

Faute de temps, la synthèse du building block (\pm)-**Z-83** n'a malheureusement pu être menée à son terme.

²⁰² A. de Meijere, V. Bagutski, F. Zeuner, U. K. Fischer, V. Rheinberger, N. Moszner, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3669-3678.

CHAPITRE 2

Synthèse d'Analogues Fluorés d'Inhibiteurs de la Sérine Protéase NS3/4A

A – Inhibiteurs de la Sérine Protéase NS3/4A – État de l'Art

Le virus de l'hépatite C (VHC) touche plus de 170 millions de personnes à travers le monde, et plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à leur infection par ce virus. Le traitement de référence permettant de lutter contre ce virus est l'association de l'interféron pégylé (protéine naturellement produite par les cellules du système immunitaire) et la ribavirine (molécule à activité antivirale).²⁰³ Malheureusement, cette bithérapie n'est efficace que sur la moitié des sujets infectés et de nombreux effets secondaires sont observés (dépression, fatigue, anémie...). De plus, aucun vaccin n'a encore été découvert à ce jour. De nombreux progrès restent donc à faire dans ce domaine.

I – Généralités

I.1 – Organisation du génome du virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C présente une variété de génomes importante. En effet, il possède six principaux génotypes, notés de 1 à 6, et de nombreux sous-types désignés par les lettres a, b, c, etc. Ces différents génotypes ne sont pas responsables d'évolutions différentes de l'hépatite. En revanche, ils ont une importance dans la réponse des patients aux traitements administrés.

Le génome du VHC est un ARN monocaténaire linéaire positif constitué de trois régions distinctes : la région 5' non codante (5'UTR), le cadre de lecture ouvert et la région 3' non codante (3'UTR) (Figure 55).²⁰⁴

La traduction du cadre de lecture ouvert conduit à la biosynthèse d'une polyprotéine précurseur composée d'environ 3000 acides aminés dans le réticulum endoplasmique.²⁰⁵ Cette polyprotéine subit ensuite différents clivages lors de la maturation post-traductionnelle²⁰⁶ conduisant à la libération :

- des protéines virales structurales (capside, E1 et E2) qui constituent les composants structuraux des virions ;
- d'une protéine hydrophobe p7 (statut indéfini) ;

²⁰³ a) J. J. Feld, J. H. Hoofnagle, *Nature* **2005**, 436, 967-972 ; b) J. Fellay, A. J. Thomson, D. Ge, C. E. Gumbs, T. J. Urban, K. V. Shianna, L. D. Little, P. Qiu, A. H. Bertelsen, M. Watson, *Nature* **2010**, 464, 405-408.

²⁰⁴ a) J.-M. Pawlotsky, *Medecine/Sciences* **2002**, 18, 303-314 ; b) A. M. Di Bisceglie, J. McHutchison, C. M. Rice, *Hepatology* **2002**, 35, 224-231.

²⁰⁵ A. Takamizawa, C. Mori, I. Fuke, S. Manabe, S. Murakami, J. Fujita, E. Onishi, T. Andoh, I. Yoshida, H. Okayama, *J. Virol.* **1991**, 65, 1105-1113.

²⁰⁶ a) A. Grakoui, D. W. McCourt, C. Wychowski, S. M. Feinstone, C. M. Rice, *J. Virol.* **1993**, 67, 2832-2843 ; b) S.-L. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 867-881.

- des protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) qui coordonnent les processus intracellulaires du cycle viral.

Comme indiqué ci-après, les clivages C/E1, E1/E2, E2/p7 et p7/NS2 sont effectués par les protéases présentes dans la cellule hôte. La jonction NS2/NS3 est clivée par action auto-catalytique. La sérine protéase NS3 associée à son co-facteur NS4A assure quant à elle le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval : NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B.²⁰⁷

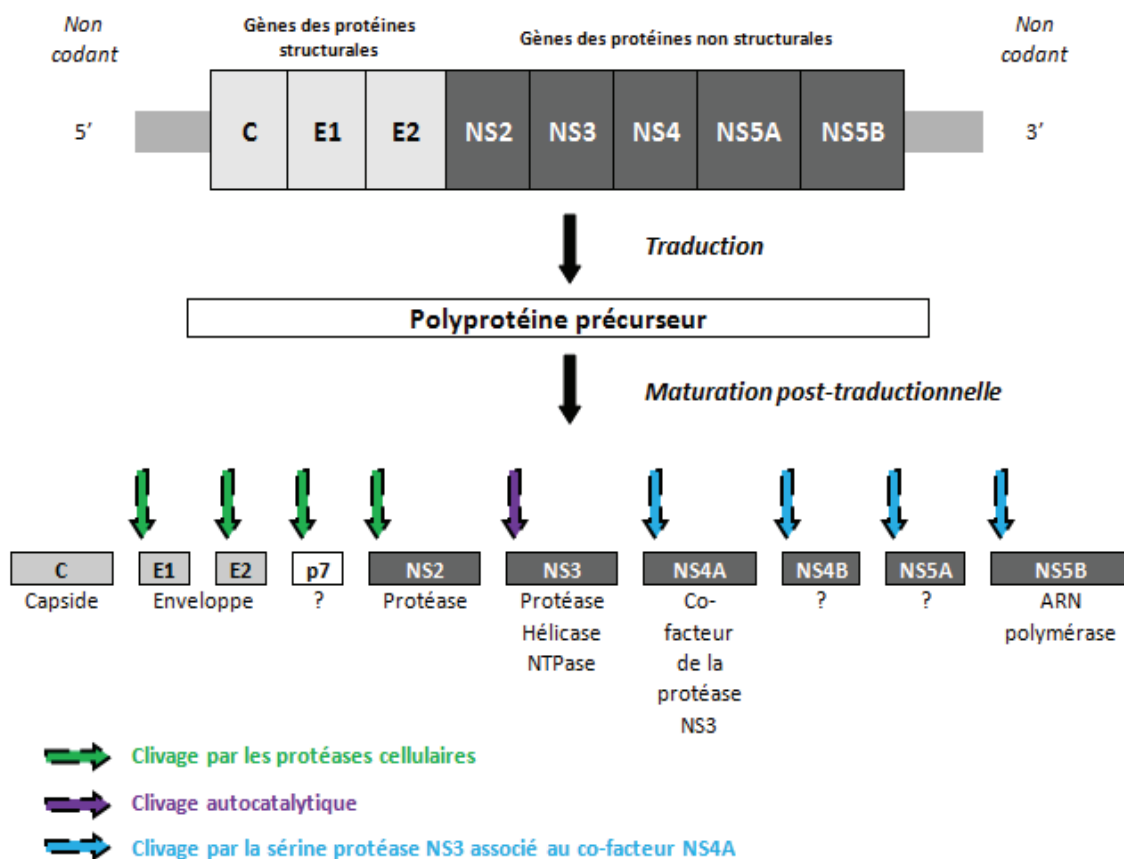


Figure 55. Structure du génome du virus de l'hépatite C^{204a}

²⁰⁷ a) A. D. Kwong, J. L. Kim, G. Rao, D. Lipovsek, S. A. Raybuck, *Antiviral. Res.* **1998**, *40*, 1-18 ; b) K. E. Reed, C. M. Rice, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2000**, *242*, 55-84 ; c) R. De Francesco, C. Steinkühler, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2000**, *242*, 149-169 ; d) A. Kolykhalov, K. Mihalik, S. M. Feinstone, C. M. Rice, *J. Virol.* **2000**, *74*, 2046-2051 ; e) P. L. Beaulieu, M. Llinàs-Brunet, *Curr. Med. Chem.: Anti-Infect. Agents* **2002**, *1*, 163-176.

I.2 – La sérine protéase NS3/4A

La protéase NS3 joue un rôle primordial dans le cycle de réplication du virus de l'hépatite C. C'est une protéine de 69 kDa possédant une activité sérine protéase dans le tiers *N*-terminal,²⁰⁸ ainsi qu'une activité hélicase et NTPase dans les deux tiers *C*-terminaux.²⁰⁹

Le domaine sérine protéase s'associe à la NS4A, petite protéine transmembranaire composée de 54 aminoacides, afin de former un hétérodimère stable non-covalent essentiel pour le clivage des protéines non structurales.²¹⁰ Cette association permet également de maintenir la NS3 proche du réticulum endoplasmique *via* la partie *N*-terminale de la NS4A car elle ne possède pas de domaine transmembranaire.²¹¹

La résolution de la structure tridimensionnelle du complexe NS3/4A par cristallisation et études aux rayons X²¹² a révélé que cette protéase avait une structure proche de celle de la chymotrypsine, enzyme appartenant également à la famille des protéases à sérine.

La triade catalytique (site actif) se composant d'une sérine (Ser139), d'une histidine (His57) et d'un aspartate (Asp81), se situe dans un sillon localisé entre les domaines *C*- et *N*-terminaux de la NS3 protéase (Figure 56). L'association de ces trois résidus est caractéristique de la famille des protéases à sérine : la sérine est l'acide aminé réagissant avec le substrat (attaque nucléophile de l'hydroxyle sur une fonction carbonyle du substrat), tandis que l'histidine et l'acide aspartique contribuent à rendre l'hydroxyle de la sérine plus réactif par l'établissement de liaisons hydrogène.

Enfin, un ion Zn^{2+} (représenté en bleu), nécessaire à la stabilité structurale du complexe, est tétracoordiné dans le domaine *C*-terminal de la protéase par trois résidus cystéines et une molécule d'eau (représentée en rouge).

²⁰⁸ a) R. Bartenschlager, L. Ahlborn-Laake, J. Mous, H. Jacobsen, *J. Virol.* **1993**, 67, 3835-3844 ; b) L. Tomei, C. Failla, E. Santolini, R. De Francesco, N. La Monica, *J. Virol.* **1993**, 67, 4017-4026.

²⁰⁹ a) J. A. Suzich, J. K. Tamura, F. Palmer-Hill, P. Warrener, A. Grakoui, C. M. Rice, S. M. Feinstone, M. S. Collett, *J. Virol.* **1993**, 67, 6152-6158 ; b) C. L. Tai, W.-K. Chi, D.-S. Chen, L.-H. Hwang, *J. Virol.* **1996**, 70, 8477-8484 ; c) F. Preugschat, D. R. Averett, B. E. Clarke, D. J. T. Porter, *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 24449-24457.

²¹⁰ B. D. Lindenbach, C. M. Rice, *Nature* **2005**, 436, 933-938.

²¹¹ B. Wölk, D. Sansonno, H.-G. Kräusslich, F. Dammacco, C. M. Rice, H. E. Blum, D. Moradpour, *J. Virol.* **2000**, 74, 2293-2304.

²¹² a) R. A. Love, H. E. Parge, J. A. Wickersham, Z. Hostomsky, N. Habuka, E. W. Moomaw, T. Adachi, Z. Hostomska, *Cell* **1996**, 87, 331-342 ; b) J. L. Kim, K. A. Morgenstern, C. Lin, T. Fox, M. D. Dwyer, J. A. Landro, S. P. Chambers, W. Markland, C. A. Lepre, E. T. O'Malley, S. L. Harbeson, C. M. Rice, M. A. Murcko, P. R. Caron, J. A. Thomson, *Cell*, **1996**, 87, 343-355 ; c) J. L. Kim, K. A. Morgenstern, J. P. Griffith, M. D. Dwyer, J. A. Thomson, M. A. Murcko, C. Lin, P. R. Caron, *Structure* **1998**, 6, 89-100 ; d) N. Yao, P. Reichert, S. S. Taremi, W. W. Prosser, P. C. Weber, *Structure*, **1999**, 7, 1353-1363.

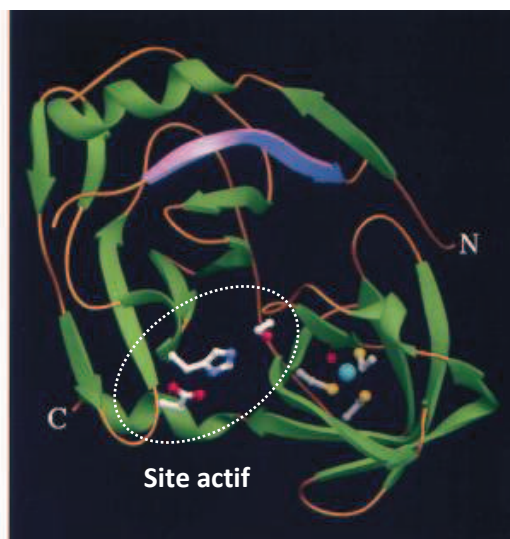


Figure 56. Complexe formé par la sérine protéase NS3 (en vert) et son co-facteur NS4A (en violet)

II – Développement d'inhibiteurs de la protéase NS3/4A

Face à l'efficacité limitée et à la toxicité de la bithérapie utilisée actuellement, les industries pharmaceutiques concentrent aujourd'hui leurs efforts sur le développement de nouvelles molécules thérapeutiques. À l'heure actuelle, plusieurs d'entre elles sont en phase clinique. Certaines visent à améliorer le traitement actuel et sont alors basées sur l'association interféron/ribavirine. D'autres ciblent plus spécifiquement le virus, comme les inhibiteurs de la protéase NS3/4A ou de la polymérase NS5B, dans le but d'interrompre le processus de réplication virale.²¹³

Dans la suite de ce paragraphe, nous nous intéresserons spécifiquement aux inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A, pouvant se classer en deux catégories.

II.1 – Inhibiteurs de 1^{ère} génération

Les inhibiteurs de 1^{ère} génération sont caractérisés par une fonction C-terminale électrophile, nommée « piège à sérine », avec laquelle l'hydroxyle du résidu Ser139 présent dans le site catalytique forme une liaison covalente réversible.

Deux composés appartenant à cette 1^{ère} génération sont aujourd'hui sur le marché : le Télaprévir (Incivo®) commercialisé par Janssen-Cilag²¹⁴ et le Bocéprévir (Victrelis®) commercialisé par Merck.²¹⁵

²¹³ J.-M. Pawlotsky, S. Chevaliez, J. G. McHutchison, *Gastroenterology* **2007**, 132, 1979-1998.

²¹⁴ a) C. Lin, A. D. Kwong, R. B. Perni, *Infect. Disord.: Drug Targets* **2006**, 6, 3-16 ; b) R. B. Perni, S. J. Almquist, R. A. Byrn, G. Chandorkar, P. R. Chaturvedi, L. F. Courtney, C. J. Decker, K. Dinehart, C. A. Gates, S. L. Harbeson, A. Heiser, G. Kalkeri, E. Kolaczowski, K. Lin, Y.-P. Luong, B. G. Rao, W. P. Taylor, J. A. Thomson, R. D. Tung, Y. Wei, A. D. Kwong, C. Lin, *Antimicrob. Agents & Chemother.* **2006**, 50, 899-909 ; c) A. D. Kwong, R. S. Kauffman, P. Hurter, P. Mueller, *Nature Biotechnol.* **2011**, 29,

Ces deux produits sont destinés aux patients atteints d'une hépatite C de génotype 1 et sont utilisés en complément de l'interféron et de la ribavirine (trithérapie) (Figure 57).

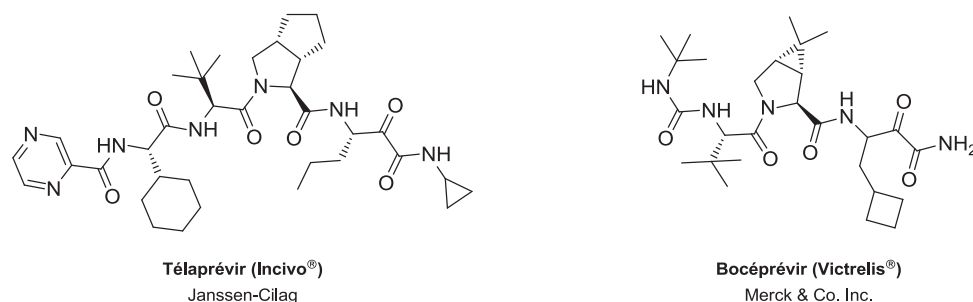


Figure 57. Inhibiteurs commercialisés pour le traitement de l'hépatite C de génotype 1

II.2 – Inhibiteurs de 2^{de} génération

Le mode d'action de cette seconde catégorie d'inhibiteurs repose sur l'interaction non-covalente de l'un des atomes d'oxygène de la fonction carboxylate C-terminale avec la cavité, également appelée poche de l'oxyanion, formée par les atomes d'azote des résidus Gly137 et Ser139 dans le site actif. Le deuxième atome d'oxygène forme quant à lui une liaison hydrogène avec le résidu His57 de la triade catalytique. Enfin, l'hydroxyle de la chaîne latérale de Ser139 stabilise cet ensemble en formant une liaison hydrogène avec chacun des deux oxygènes C-terminaux.

II.2.1 – Les peptides linéaires²¹⁶

La recherche d'inhibiteurs de la NS3/4A sérine protéase a été initiée par le groupe de Boehringer Ingelheim en 1998 par la découverte de l'hexapeptide Asp-Asp-Ile-Val-Pro-Cys-OH (DDIVPC-OH)

993-1003 ; d) I. M. Jacobson, J. G. McHutchison, G. Dusheiko, A. M. Di Bisceglie, K. R. Reddy, N. H. Bzowej, P. Marcellin, A. J. Muir, P. Ferenci, R. Flisiak, J. George, M. Rizzetto, D. Shouval, R. Sola, R. A. Terg, E. M. Yoshida, N. Adda, L. Bengtsson, A. J. Sankoh, T. L. Kieffer, S. George, R. S. Kauffman, S. Zeuzem, *New Engl. Med. Chem.* **2011**, *364*, 2405-2416.

²¹⁵ a) B. A. Malcolm, R. Liu, F. Lahser, S. Agrawal, B. Belanger, N. Butkiewicz, R. Chase, F. Gheys, A. Hart, D. Hesk, P. Ingravallo, C. Jiang, R. Kong, J. Lu, J. Pichardo, A. Prongay, A. Skelton, X. Tong, S. Venkatraman, E. Xia, V. Girijavallabhan, F. Njoroge, *Antimicrob. Agents & Chemother.* **2006**, *50*, 1013-1020 ; b) S. Venkatraman, S. L. Bogen, A. Arasappan, F. Bennett, K. Chen, E. Jao, Y.-T. Liu, R. Lovey, S. Hendrata, Y. Huang, W. Pan, T. Parekh, P. Pinto, V. Popov, R. Pike, S. Ruan, B. Santhanam, B. Vibulbhan, W. Wu, W. Yang, J. Kong, X. Liang, J. Wong, R. Liu, N. Butkiewicz, R. Chase, A. Hart, S. Agrawal, P. Ingravallo, J. Pichardo, R. Kong, B. Baroudy, B. Malcolm, Z. Guo, A. Prongay, V. Madison, L. Broske, X. Cui, K.-C. Cheng, Y. Hsieh, J.-M. Brisson, D. Prelusky, W. Korfmacher, R. White, S. Bogdanowich-Knipp, A. Pavlovsky, P. Bradley, A. K. Saksena, A. Ganguly, J. Piwinski, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6074-6086 ; c) A. J. Prongay, Z. Guo, N. Yao, J. Pichardo, T. Fischmann, C. Strickland, J. Jr. Myers, P. C. Weber, B. M. Beyer, R. Ingram, Z. Hong, W. W. Prorise, L. Ramanathan, S. S. Taremi, T. Yarosh-Tomaine, R. Zhang, M. Senior, R.-S. Yang, B. Malcolm, A. Arasappan, F. Bennett, S. L. Bogen, K. Chen, E. Jao, Y.-T. Liu, R. G. Lovey, A. K. Saksena, S. Venkatraman, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge, V. Madison, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2310-2318 ; d) F. Poordad, J. McCone, B. R. Bacon, S. Bruno, M. P. Manns, M. S. Sulkowski, I. M. Jackson, K. R. Reddy, Z. D. Goodman, N. Boparai, M. J. DiNubile, V. Sniukiene, C. A. Brass, J. K. Albrecht, J.-P. Bronowicki, *New Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1195-1206 ; e) S. Venkatraman, *Trends Pharmacol. Sci.* **2012**, *33*, 289-294.

²¹⁶ Pour une revue sur les inhibiteurs de la famille des peptides linéaires, cf. : C. P. Gordon, P. A. Keller, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1-20

(Figure 58).²¹⁷ Ce peptide, correspondant à la partie *N*-terminale d'un produit de clivage d'un dodécapeptide substrat de la NS54/5B protéase, s'est avéré être un bon inhibiteur compétitif (IC_{50} = 71 μ M) et sélectif de la NS3/4A protéase.

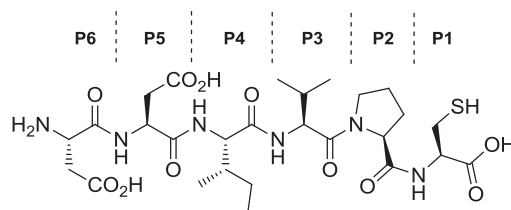


Figure 58. Structure de l'hexapeptide DDIVPC-OH

Quelques années plus tard, suite à des études de relation structure-activité (RSA) et diverses modifications structurales, une nette amélioration de l'activité biologique de l'inhibiteur a été observée par l'introduction d'un motif cyclopropanique vinylique (IC_{50} = 19 nM) (Figure 59a).²¹⁸ Par ailleurs, en 2006, l'utilisation d'un cyclopentane dans le but de mimer la *N*-acylproline rencontrée dans la structure de la plupart des inhibiteurs de la protéase NS3/4A a été étudiée par le groupe de Samuelsson, menant à la découverte d'un nouvel inhibiteur (K_i = 22 nM pour le VHC de génotype 1a) (Figure 59b).²¹⁹

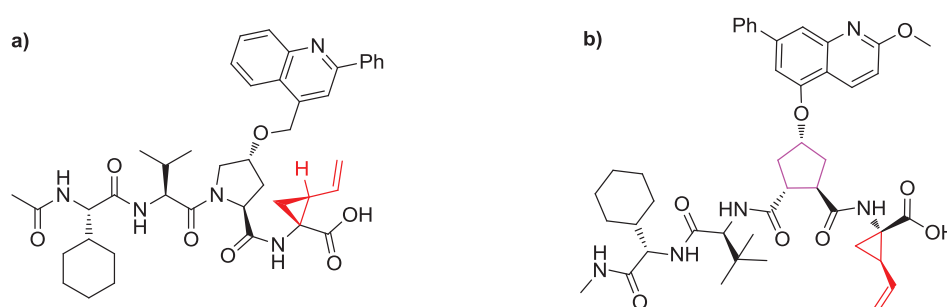


Figure 59. Inhibiteurs possédant une unité cyclopropanique vinylique

²¹⁷ M. Llinàs-Brunet, M. Bailey, G. Fazal, S. Goulet, T. Halmos, S. Laplante, R. Maurice, M. Poirier, M.-A. Poupart, D. Thibeault, D. Wernic, D. Lamarre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1713-1718.

²¹⁸ a) M. Llinàs-Brunet, M. Bailey, R. Déziel, G. Fazal, V. Gorys, S. Goulet, T. Halmos, R. Maurice, M. Poirier, M.-A. Poupart, J. Rancourt, D. Thibeault, D. Wernic, D. Lamarre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2719-2724 ; b) M. Llinàs-Brunet, M. Bailey, G. Fazal, E. Ghro, V. Gorys, S. Goulet, T. Halmos, R. Maurice, M. Poirier, M.-A. Poupart, J. Rancourt, D. Thibeault, D. Wernic, D. Lamarre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2267-2270 ; c) M.-A. Poupart, D. R. Cameron, C. Chabot, E. Ghro, N. Goudreau, S. Goulet, M. Poirier, Y. S. Tsantrizos, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4743-4751 ; d) N. Goudreau, D. R. Cameron, P. Bonneau, V. Gorys, C. Plouffe, M. Poirier, D. Lamarre, M. Llinàs-Brunet, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 123-132 ; e) S. R. LaPlante, D. R. Cameron, N. Aubry, S. Lefebvre, G. Kukolj, R. Maurice, D. Thibeault, D. Lamarre, M. Llinàs-Brunet, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 18618-18624 ; f) S. R. LaPlante, N. Aubry, P. R. Bonneau, G. Kukolj, D. Lamarre, S. Lefebvre, H. Li, M. Llinàs-Brunet, C. Plouffe, D. R. Cameron, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2271-2274 ; g) D. O. Cicero, G. Barbato, U. Koch, P. Ingallinella, E. Bianchi, M. C. Nardi, C. Steinkühler, R. Cortese, V. Matassa, R. De Francesco, A. Pessi, R. Bazzo, *J. Mol. Biol.* **1999**, *289*, 385-396.

²¹⁹ P.-O. Johansson, M. Bäck, I. Kvarnström, K. Jansson, L. Vrang, E. Hamelink, A. Hallberg, A. Rosenquist, B. Samuelsson, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5136-5151.

Dans la continuité de ces travaux, d'intenses efforts ont récemment été consacrés à la réduction du caractère peptidique de ces inhibiteurs, notamment avec la conception de peptidomimétiques macrocycliques.

II.2.2 – Les peptidomimétiques macrocycliques et dérivés

II.2.2.1 - Le BILN 2061 (Boehringer Ingelheim)

Le groupe de Boehringer a initié le développement de cette catégorie d'inhibiteurs innovants en ajoutant un lien intramoléculaire entre les chaînes latérales des résidus P1 et P3 d'inhibiteurs peptidiques linéaires.²²⁰ En effet, ce lien carboné confère à l'inhibiteur non lié une conformation préférentielle proche de celle adoptée lors de son interaction avec l'enzyme.²²¹ Ce squelette macrocyclique permet par la même occasion de bloquer la liaison amide P2-P3 dans la configuration *trans* observée lors de l'interaction peptide-enzyme, palliant ainsi le problème de flexibilité et les effets secondaires potentiels des peptides linéaires.

Ces recherches ont abouti à la découverte du BILN 2061 (Figure 60), premier inhibiteur testé sur l'homme avec succès ($IC_{50} = 3$ nM).²²²

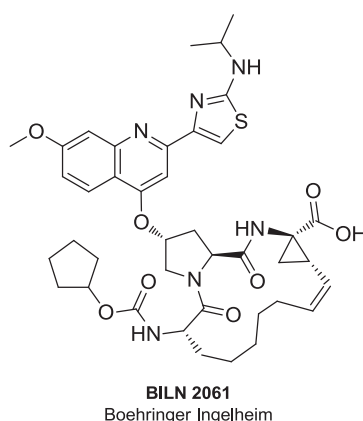


Figure 60. Structure du BILN 2061

²²⁰ Y. S. Tsantrizos, G. Bolger, P. Bonneau, D. R. Cameron, N. Goudreau, G. Kukolj, S. R. LaPlante, M. Llinàs-Brunet, H. Nar, D. Lamarre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1355-1360.

²²¹ S. R. LaPlante, N. Aubry, R. Déziel, F. Ni, P. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12530-12535.

²²² a) D. Lamarre, P. C. Anderson, M. Bailey, P. Beaulieu, G. Bolger, P. Bonneau, M. Börs, D. R. Cameron, M. Cartier, M. G. Cordingley, A.-M. Faucher, N. Goudreau, S. H. Kawai, G. Kukolj, L. Lagacé, S. R. LaPlante, H. Narjes, M.-A. Poupart, J. Rancourt, R. E. Sentjens, R. St George, B. Simoneau, G. Steinmann, D. Thibeault, Y. S. Tsantrizos, S. M. Weldon, C.-L. Yong, M. Llinàs-Brunet, *Nature* **2003**, 426, 186-189 ; b) M. Llinàs-Brunet, M. D. Bailey, G. Bolger, C. Brochu, A.-M. Faucher, J.-M. Ferland, M. Garneau, E. Ghio, V. Gorys, C. Grand-Maitre, T. Halmos, N. Lapeyre-Paquette, F. Liard, M. Poirier, M. Rhéaume, Y. S. Tsantrizos, D. Lamarre, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1605-1608 ; c) A.-M. Faucher, M. D. Bailey, P. L. Beaulieu, C. Brochu, J.-S. Duceppe, J.-M. Ferland, E. Ghio, V. Gorys, T. Halmos, S. H. Kawai, M. Poirier, B. Simoneau, Y. S. Tsantrizos, M. Llinàs-Brunet, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2901-2904.

Les tests cliniques sur le BILN 2061 ont malheureusement dû être rapidement arrêtés en raison de l'apparition de lésions cardiaques chez le singe lorsque le produit a été administré à fortes doses.²²³ Bien que le mécanisme conduisant à ce type de lésions soit inconnu, plusieurs industries pharmaceutiques ont supposé que cette toxicité était strictement dépendante du BILN 2061 et se sont alors lancées dans la recherche de nouveaux inhibiteurs.

II.2.2.2 – Le Siméprévir ou TMC 435 (Johnson&Johnson)

En 2008, Johnson&Johnson a publié la structure d'un puissant inhibiteur, le TMC 435,²²⁴ suite à diverses modifications basées sur la structure du BILN 2061 (Figure 61).

À titre d'exemple, la pyrrolidine centrale (P2) a été remplacée par un cyclopentane dicarboxylé suite aux travaux prometteurs de Samuelsson.²¹⁹ De plus, un motif acylsulfonamide a été introduit en tant que groupement isostère de l'acide carboxylique C-terminal.²²⁵ En effet, des études de docking ont montré que l'acylsulfonamide correspondait parfaitement à la configuration de la poche de spécificité S1' de l'enzyme et permettait la création de liaisons hydrogène supplémentaires avec la poche de l'oxyanion. L'affinité du substrat avec son récepteur est de ce fait améliorée.

À ce jour, les trois phases d'études cliniques ont été réalisées pour le TMC 435 et une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été déposée auprès de l'Agence Européenne des Médicaments au cours du mois de mai 2013.

²²³ H. Hinrichsen, Y. Benhamou, H. Wedemeyer, M. Reiser, R. E. Sentjens, J. L. Calleja, X. Forns, A. Erhardt, J. Crönlein, R. L. Chaves, C.-L. Yong, G. Nehmiz, G. G. Steinmann, *Gastroenterology* **2004**, *127*, 1347-1355.

²²⁴ a) M. Bäck, P.-O. Johansson, F. Wangsell, F. Thorstensson, I. Kvarnström, S. Ayesa, H. Wähling, M. Pelcman, K. Jansson, S. Lindström, H. Wallberg, B. Classon, C. Rydergard, L. Vrang, E. Hamelink, A. Hallberg, A. Rosenquist, B. Samuelsson, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7184-7202 ; b) P. Raboisson, H. de Kock, A. Rosenquist, M. Nilsson, L. Salvador-Oden, T.-I. Lin, N. Roue, V. Ivanov, H. Wähling, K. Wickström, E. Hamelink, M. Edlund, L. Vrang, S. Vendeville, W. Van de Vreken, D. McGowan, A. Tahri, L. Hu, C. Boutton, O. Lenz, F. Delouvroy, G. Pille, D. Surleraux, P. Wigerinck, B. Samuelsson, K. Simmen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4853-4858 ; c) P. Raboisson, T.-I. Lin, H. de Kock, S. Vendeville, W. Van de Vreken, D. McGowan, A. Tahri, L. Hu, O. Lenz, F. Delouvroy, D. Surleraux, P. Wigerinck, M. Nilsson, A. Rosenquist, B. Samuelsson, K. Simmen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5095-5100 ; d) S. Vendeville, M. Nilsson, H. de Kock, T.-I. Lin, D. Antonov, B. Classon, S. Ayesa, V. Ivanov, P.-O. Johansson, P. Kahnberg, A. Eneroth, K. Wikstrom, L. Vrang, M. Edlund, S. Lindström, W. Van de Vreken, D. McGowan, A. Tahri, L. Hu, O. Lenz, F. Delouvroy, M. Van Dooren, N. Kindermans, D. Surleraux, P. Wigerinck, A. Rosenquist, B. Samuelsson, K. Simmen, P. Raboisson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6189-6193 ; e) T.-I. Lin, O. Lenz, G. Fanning, T. Verbinen, F. Delouvroy, A. Scholliers, K. Vermeiren, A. Rosenquist, M. Edlund, B. Samuelsson, L. Vrang, H. de Kock, P. Wigerinck, P. Raboisson, K. Simmen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1377-1385 ; f) M. Nilsson, A. K. Belfrage, S. Lindström, H. Wähling, C. Lindquist, S. Ayesa, P. Kahnberg, M. Pelcman, K. Benkestock, T. Agback, L. Vrang, Y. Terelius, K. Wikström, E. Hamelink, C. Rydergard, M. Edlund, A. Eneroth, P. Raboisson, T.-I. Lin, H. de Kock, P. Wigerinck, K. Simmen, B. Samuelsson, A. Rosenquist, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4004-4011.

²²⁵ Autres exemples de l'utilisation d'un acylsulfonamide comme isostère d'un acide carboxylique pour la recherche d'inhibiteurs de la protéase NS3/4A : a) A. Johansson, A. Poliakov, E. Akerblom, K. Wiklund, G. Lindeberg, S. Winiwarter, U. H. Danielson, B. Samuelsson, A. Hallberg, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2551-2568 ; b) R. Rönn, Y. A. Sabnis, T. Gossas, E. Akerblom, U. H. Danielson, A. Hallberg, A. Johansson, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 544-559 ; c) P. Orqvist, S. D. Peterson, E. Akerblom, T. Gossas, Y. A. Sabnis, R. Fransson, G. Lindeberg, U. H. Danielson, A. Karlén, A. Sandström, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1448-1474.

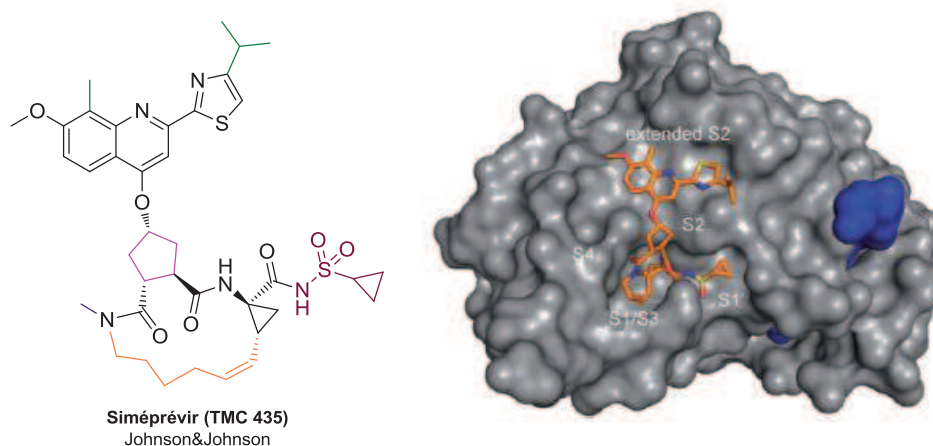


Figure 61. Structure du TMC 435 et étude de son interaction avec la protéase NS3/4A par RX²²⁶

II.2.2.3 – Autres inhibiteurs macrocycliques de 2nde génération

En 2010, les laboratoires Merck ont à leur tour mis au point un inhibiteur de la protéase NS3/4A, le MK-7009, plus connu sous le nom de Vaniprévir ($IC_{50} = 3 \text{ nM}$).²²⁷ L'originalité de cet inhibiteur repose sur une macrocyclisation entre les résidus P2 et P4 et non entre les résidus P1 et P3. En outre, la quinoline (P2) rencontrée habituellement a été remplacée par un motif *iso*-indoline (Figure 62a).²²⁸

Boehringer a également poursuivi son programme de recherche sur le sujet en développant en 2010 le composé acyclique nommé Faldaprévir (BI 201335) (Figure 62b).²²⁹ Ce produit est actuellement en phase III.

²²⁶ M. D. Cummings, J. Lindberg, T.-I. Lin, H. de Kock, O. Lenz, E. Lilja, S. Felländer, V. Baraznenok, S. Nyström, M. Nilsson, L. Vrang, M. Edlund, A. Rosenquist, B. Samuelsson, P. Raboisson, K. Simmen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1652-1655.

²²⁷ N. J. Liverton, M. K. Holloway, J. A. McCauley, M. T. Rudd, J. W. Butcher, S. S. Carroll, J. DiMuzio, C. Fandozzi, K. F. Gilbert, S.-S. Mao, C. J. McIntyre, K. T. Nguyen, J. J. Romano, M. Stahlhut, B.-L. Wan, D. B. Olsen, J. P. Vacca, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4607-4609.

²²⁸ a) N. J. Liverton, S. S. Carroll, J. DiMuzio, C. Fandozzi, D. J. Graham, D. J. Hazuda, M. K. Holloway, S. W. Ludmerer, J. A. McCauley, C. J. McIntyre, D. B. Olsen, M. T. Rudd, M. Stahlhut, J. P. Vacca, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 305-311 ; b) J. A. McCauley, C. J. McIntyre, M. T. Rudd, K. T. Nguyen, J. J. Romano, J. W. Butcher, K. F. Gilbert, K. J. Bush, M. K. Holloway, J. Swestock, B.-L. Wan, S. S. Carroll, J. M. DiMuzio, D. J. Graham, S. W. Ludmerer, S.-S. Mao, M. W. Stahlhut, C. M. Fandozzi, N. Trainor, D. B. Olsen, J. P. Vacca, N. J. Liverton, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2443-2463 ; c) Z. J. Song, D. M. Tellers, M. Journet, J. F. Kuethe, D. Lieberman, G. Humphrey, F. Zhang, Z. Peng, M. S. Waters, D. Zewge, A. Nolting, D. Zhao, R. A. Reamer, P. G. Dormer, K. M. Belyk, I. W. Davies, P. N. Devine, D. M. Tschaen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7804-7815 ; d) J. Kong, C.-Y. Chen, J. Balsells-Padros, Y. Cao, R. F. Dunn, S. J. Dolman, J. Janey, H. Li, M. J. Zacuto, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3820-3828.

²²⁹ a) P. W. White, M. Llinàs-Brunet, M. Amad, R. C. Bethell, G. Bolger, M. G. Cordingley, J. Duan, M. Garneau, L. Lagacé, D. Thibeault, G. Kukolj, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 4611-4618 ; b) B. Moreau, J. A. O'Meara, J. Bordeleau, M. Garneau, C. Godbout, V. Gorys, M. Leblanc, E. Villemure, P. W. White, M. Llinàs-Brunet, *J. Med. Chem.* **2013**, ASAP.

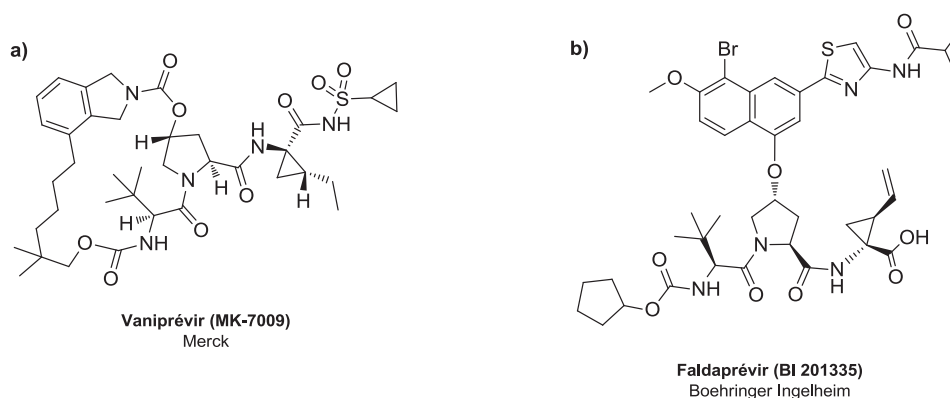


Figure 62. Structure du Vaniprévir et du Faldaprévir

De même, Hoffmann La Roche a publié la synthèse du ITMN-191/R7227, ou Danoprévir, inhibiteur actuellement en phase clinique II (Figure 63a).²³⁰ Un atome de fluor introduit sur le noyau aromatique a permis d'améliorer l'affinité du résidu P2 avec la poche lipophile S2 de la protéase NS3/4A.

Enfin, GlaxoSmithKline a également apporté sa contribution à la recherche d'inhibiteurs de 2^{nde} génération avec comme particularité l'utilisation d'un motif acylsulfamoyl benzoxaborole (Figure 63b).²³¹

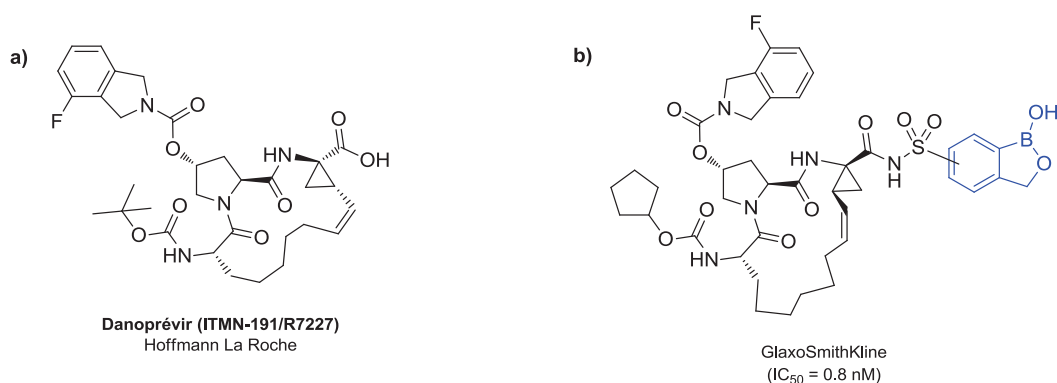


Figure 63. Structure du Danoprévir et d'un inhibiteur développé par GSK

²³⁰ a) S. D. Seiwert, S. W. Andrews, Y. Jiang, V. Serebryany, H. Tan, K. Kossen, P. T. Ravi Rajagopalan, S. Misialek, S. K. Stevens, A. Stoycheva, J. Hong, S. R. Lim, X. Qin, R. Rieger, K. R. Condroski, H. Zhang, M. G. Do, C. Lemieux, G. P. Hingorani, D. P. Hartley, J. A. Josey, L. Pan, L. Beigelman, L. M. Blatt, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 4432-4441 ; b) Y. Jiang, S. W. Andrews, K. R. Condroski, B. Buckman, V. Serebryany, S. Wenglowksy, A. L. Kennedy, M. R. Madduru, B. Wang, M. Lyon, G. A. Doherty, B. T. Woodard, C. Lemieux, M. G. Do, H. Zhang, J. Ballard, G. Vigers, B. J. Brandhuber, P. Stengel, J. A. Josey, L. Beigelman, L. Blatt, S. D. Seiwert, *J. Med. Chem.* **2013**, ASAP.

²³¹ a) X. Li, Y.-K. Zhang, Y. Liu, S. Zhang, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, L. Liu, W. Bu, W. M. Kazmierski, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, M. Duan, J.-J. Ji, J. P. Cooper, M. D. Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, Z.-J. Ni, W. Zou, J. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7493-7497 ; b) X. Li, S. Zhang, Y.-K. Zhang, Y. Liu, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, W. Bu, L. Liu, W. M. Kazmierski, M. Duan, R. M. Grimes, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, J.-J. Li, J. P. Cooper, M. D. Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, Z.-J. Ni, W. Zou, J. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 2048-2054 ; c) W. M. Kazmierski, R. Hamatake, M. Duan, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, J.-J. Ji, J. P. Cooper, M. D. Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, A. Wang, X. Li, S. Zhang, Y.-K. Zhang, Y. Liu, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, W. Bu, L. Liu, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3021-3026.

B – Synthèse d'Analogues Fluorés d'Inhibiteurs de la Sérine Protéase NS3/4A

Comme évoqué dans l'introduction de ce manuscrit, l'une des stratégies de l'industrie pharmaceutique est la substitution d'un atome ou d'un groupement d'atomes par un ou plusieurs atomes de fluor afin d'améliorer le profil thérapeutique d'agents biologiquement actifs. Dans ce contexte, nous avons choisi de valoriser nos synthons cyclopropaniques fluorés en synthétisant dans un premier temps l'analogue fluoré d'un intermédiaire utilisé dans la conception du Vaniprévir.

Dans un deuxième temps, nous avons mis au point la synthèse de l'analogue fluoré du TMC 435 en collaboration avec les laboratoires Janssen. La réalisation de tests biologiques nous permettra d'estimer le potentiel thérapeutique que peuvent présenter les cyclopropanes fluorés lors de leur incorporation au sein d'une cible bioactive.

I – Conception de l'analogue fluoré d'un building block du Vaniprévir

Le Vaniprévir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A développé par Merck possédant un noyau cyclopropanique substitué par une fonction acylsulfonamide et un groupement éthyle (Schéma 101). Nous avons choisi de synthétiser un analogue de cet intermédiaire clé en remplaçant l'atome d'hydrogène en position α du cycle par un atome de fluor. Cela nous permettra d'évaluer le comportement de nos cyclopropanes fluorés en synthèse et de montrer leur intérêt en chimie thérapeutique.

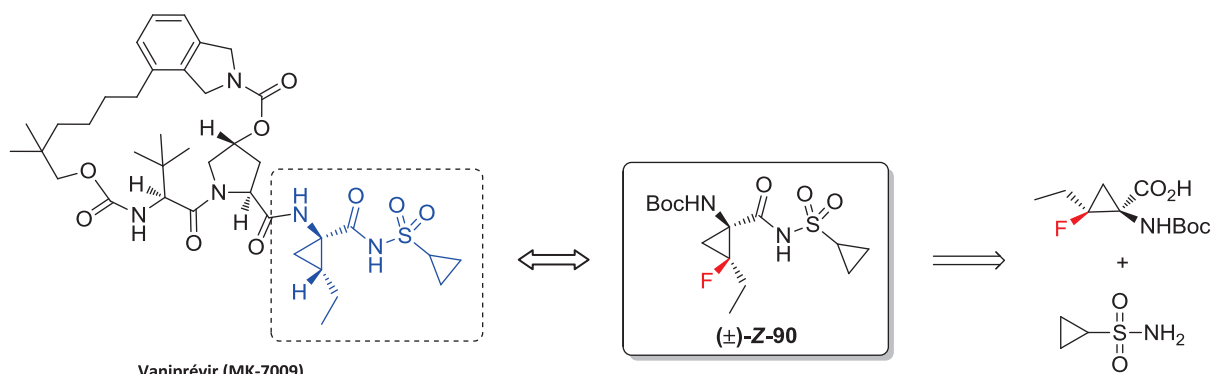


Schéma 101. Structure du Vaniprévir et de l'analogue fluoré de l'un de ses intermédiaires clés

Comme indiqué ci-dessus, le remplacement de l'atome d'hydrogène par le fluor implique la synthèse d'un cyclopropane fluoré de configuration relative Z.

Le synthon (\pm)-**Z-90** est obtenu en 8 étapes (rendement global de 32%) à partir du dibromofluoroacétate d'éthyle et de la déhydroalanine protégée **16** via notre méthodologie de cyclopropanation.¹¹³ Le motif éthyle est incorporé grâce à l'aménagement fonctionnel de l'ester éthylrique en position géminal du fluor.

La stratégie synthétique permettant d'accéder à la fonction aldéhyde (\pm)-**Z-47** a été décrite auparavant (cf paragraphe I.3 page 93). Une réaction de Wittig est ensuite réalisée en présence de bromure de méthyltriphenylphosphonium et d'une solution de KHMDS pour conduire au motif éthylénique (\pm)-**Z-91** avec un rendement de 86%. Une hydrogénation sous une pression de 20 bars est ensuite effectuée en utilisant le catalyseur de Wilkinson pour accéder au composé saturé (\pm)-**Z-92** correspondant avec 88% de rendement. L'un des groupements protecteurs de la fonction amine est clivé sans difficulté en présence de triflate d'ytterbium (III) afin de diminuer l'encombrement stérique autour de l'ester méthylique. Le composé (\pm)-**Z-93** est ensuite saponifié par l'hydroxyde de lithium, conduisant à l'acide carboxylique (\pm)-**Z-94** avec un rendement de 87% (Schéma 102).

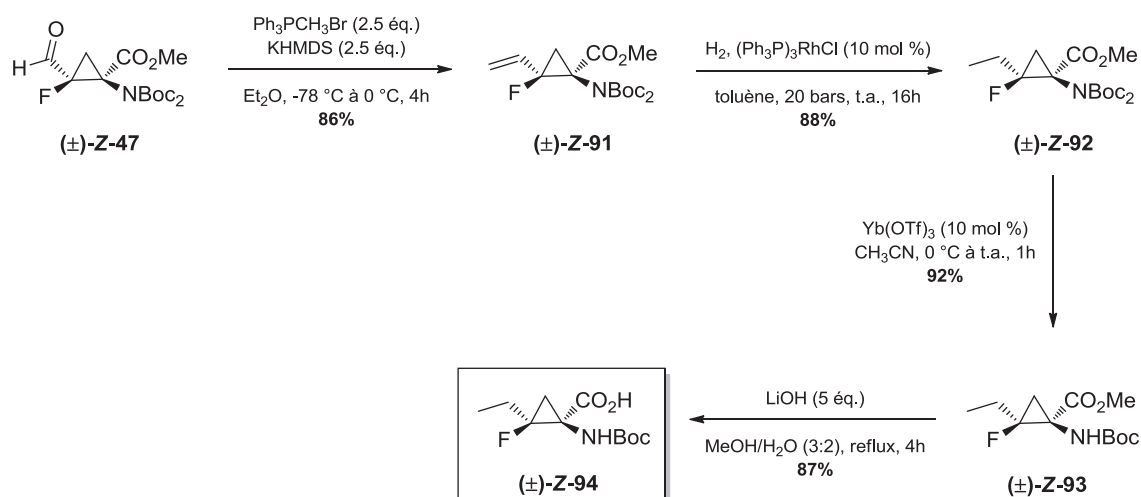
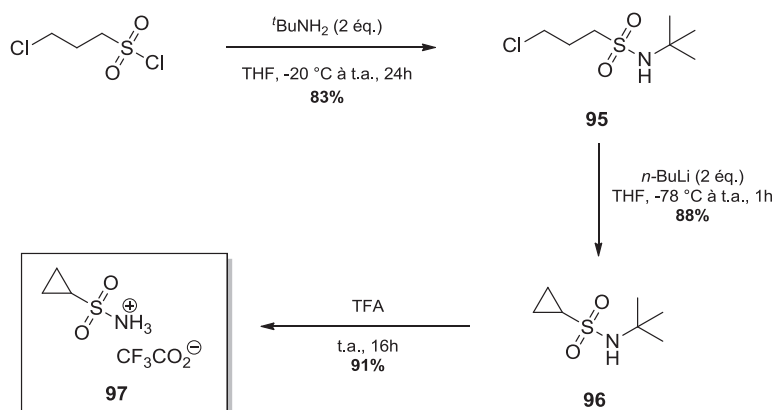


Schéma 102. Synthèse de l'intermédiaire (\pm)-**Z-94**

Parallèlement, la synthèse de la cyclopropylsulfonamide a été réalisée en 3 étapes (rendement global de 40%). Dans un premier temps, une réaction de substitution nucléophile est réalisée à partir de la *tert*-butylamine et du chlorure de 3-chloropropylsulfonyle pour conduire à la sulfonamide **95** avec un rendement de 50%. Le traitement de l'intermédiaire **95** par le *n*-butyllithium permet la formation du cyclopropane **96** par une cyclisation intramoléculaire avec 88% de rendement. Enfin, l'unité *tert*-butyle est clivée en milieu acide avec un excellent rendement de 91% afin d'accéder au produit désiré **97** sous forme d'un sel de trifluoroacétate (Schéma 103).

Schéma 103. Formation de la cyclopropylsulfonamide **97**

Une fois synthétisée, la cyclopropylsulfonamide **97** a été engagée dans une réaction de couplage en présence du composé cyclopropanique (±)-**Z-94** (Schéma 104). Différentes conditions réactionnelles ont été testées (Tableau 13).

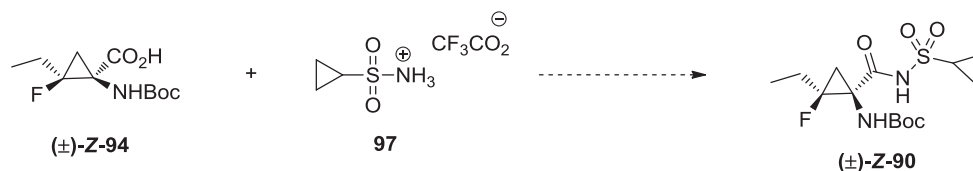


Schéma 104. Réaction de couplage

Entrée	Conditions	Solvant	Rendement (%)
1	1) (±)- Z-94 (1 éq.), HATU (1.2 éq.), DIEA (4.2 éq.), 0 °C, 1h 2) 97 (4.2 éq.), DMAP (4.2 éq.), DBU (4.2 éq.), t.a., 20h	DMF	/
2	1) (±)- Z-94 (1 éq.), CDI (2.2 éq.), reflux, 50 min 2) 97 (1.3 éq.), DBU (2.2 éq.), t.a., 20h	THF	/
3	1) (±)- Z-94 (1 éq.), CDI (2.2 éq.), reflux, 50 min 2) 97 (1.3 éq.), DBU (2.2 éq.), 50 °C, 20h	THF	9
4	1) (±)- Z-94 (1 éq.), CDI (2.2 éq.), reflux, 50 min 2) 97 (2 éq.), DBU (2.2 éq.), 50 °C, 48h	THF	61

Tableau 13. Essais d'optimisation de la réaction de couplage

Tout d'abord, nous nous sommes inspirés des conditions mises au point lors de la synthèse du tripeptide Cbz-Ala-[(Z-F-cyclo)-Leu]-Ala-OMe (cf. paragraphe III.1 page 112). La fonction carboxylique du composé (±)-**Z-94** est activée par le HATU en présence de DIEA pendant 1h à 0 °C. Puis, une solution composée de la cyclopropylsulfonamide **97**, de DBU et de DMAP est introduite (Entrée 1). Le produit attendu n'a pas été observé dans ces conditions, et seuls le cyclopropane (±)-**Z-94** et l'ester activé sont détectés en RMN ¹⁹F.

Le deuxième essai s'inspire de la stratégie utilisée par Tibotec,²³² filiale de Johnson&Johnson impliquée dans la synthèse du TMC 435, dans laquelle la fonction acide est activée en présence de la 1,1'-carbonyldiimidazole au reflux du THF. Une fois l'ester activé formé (observé en RMN ¹⁹F), la cyclopropylsulfonylamide **97** est introduite à température ambiante sans succès (Entrée 2).

Ces premiers essais de couplage se sont soldés par des échecs, probablement en raison de la faible nucléophilie de l'azote de la cyclopropylsulfonylamide **97** provoquée par l'effet électroattracteur du groupement sulfone.

Dans le but de favoriser l'attaque nucléophile de l'azote sur l'ester activé, nous avons répété les conditions précédentes, mais avec une agitation à 50 °C pendant 20h. Le produit de couplage a enfin pu être isolé avec un rendement très faible de 9% (Entrée 3).

Finalement, une augmentation du nombre d'équivalents du composé **97** (2 éq.) et du temps de réaction (48h) ont conduit à un rendement satisfaisant de 61% (Entrée 4).

Pour conclure, l'analogue fluoré de l'intermédiaire clé de la synthèse du Vaniprévir a été synthétisé avec succès en 12 étapes non linéaires. Par la suite, il pourrait être intéressant de poursuivre la synthèse de l'analogue exact du Vaniprévir afin d'évaluer l'effet de l'incorporation de l'atome de fluor sur l'activité biologique de la molécule.

II – Synthèse et activité biologique de l'analogue fluoré du TMC 435

La seconde cible étudiée est le TMC 435, molécule possédant également une activité inhibitrice vis-à-vis de la sérine protéase NS3/4A développée par Johnson&Johnson.

L'objectif était de substituer l'atome d'hydrogène en position α du cyclopropane vinylique par un atome de fluor (Figure 64) et d'évaluer par la suite l'influence du fluor sur le profil thérapeutique de la molécule cible par la réalisation de tests biologiques.

²³² S. G. M. Stokbroekx, C. Leys, K. A. Swinney, S. Wuyts, A. Horvath, **2008**, *PCT Int. Appl.*, WO 2008/092954 A2.

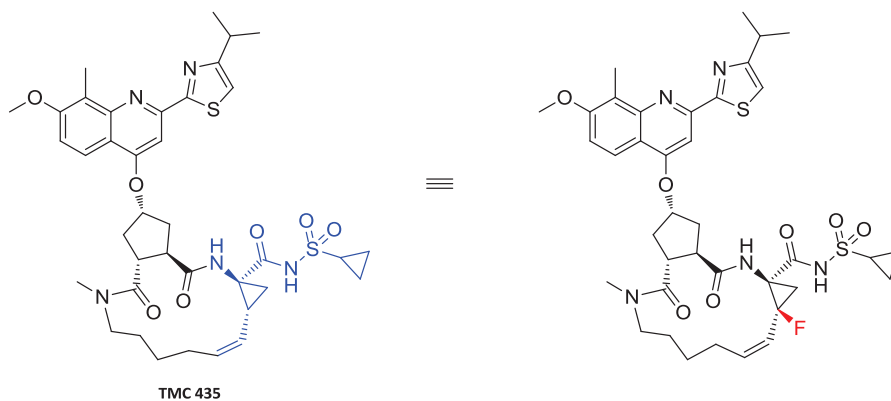


Figure 64. Structure du TMC 435 et de son analogue fluoré

Les étapes clés de la stratégie rétrosynthétique pour l'obtention de l'analogue fluoré du TMC 435 sont schématisées ci-après (Schéma 105) :

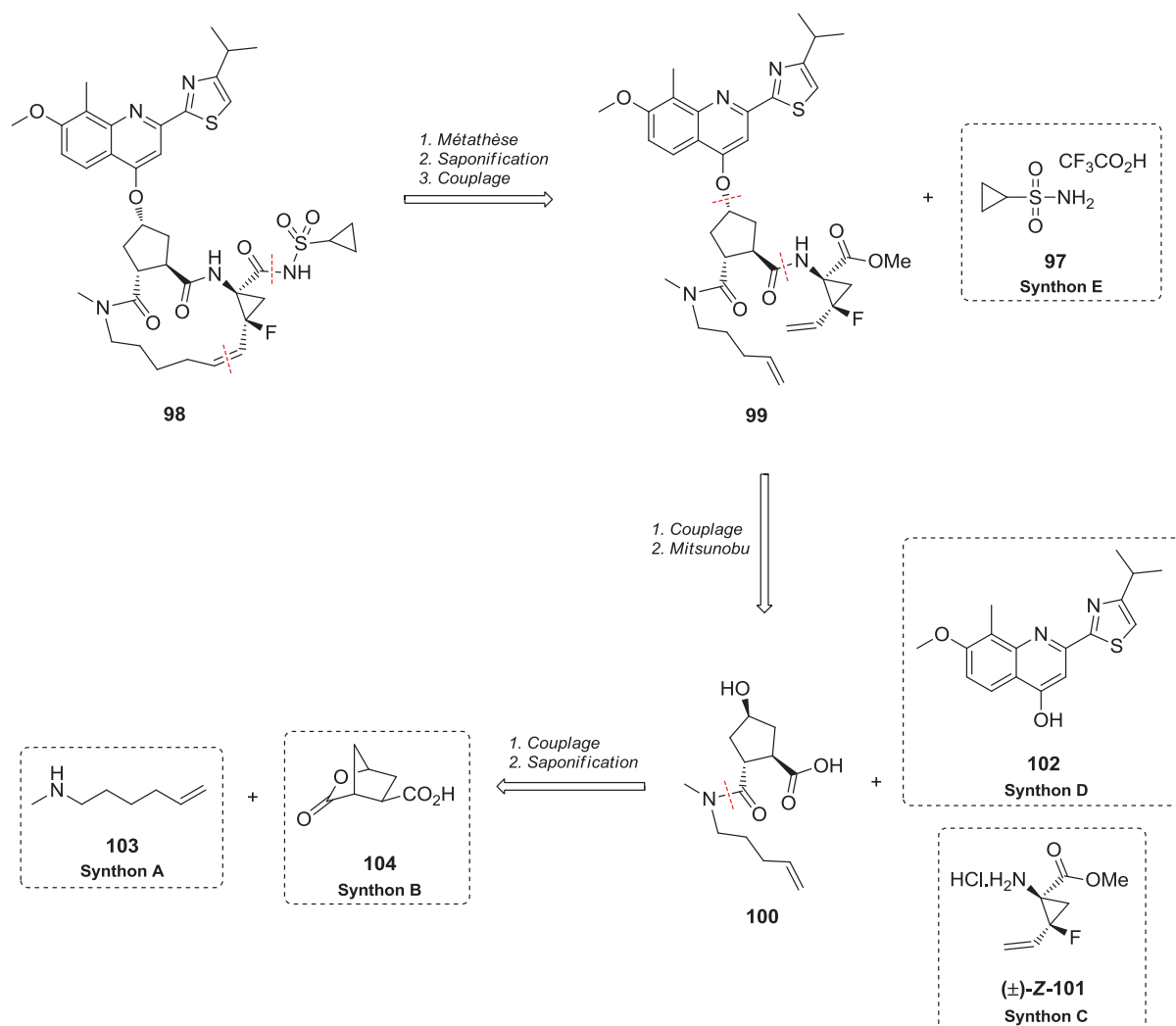


Schéma 105. Stratégie rétrosynthétique

Le produit final **98** aurait pour précurseur le composé **99** à partir duquel une réaction de métathèse cyclisante serait réalisée afin de former le macrocycle. Ensuite, une saponification de l'unité ester méthylique suivie d'une réaction de couplage permettrait d'introduire le motif cyclopropylsulfonamide. L'intermédiaire **99** serait quant à lui issu du couplage peptidique entre le composé **100** et le cyclopropane vinylique fluoré (\pm)-**Z-101**, puis une réaction de Mitsunobu introduirait la partie hétérocyclique **102**. Enfin, le cyclopentane trisubstitué **100** serait obtenu par le couplage entre l'amine **103** et l'acide carboxylique porté par la lactone **104**, suivi d'une réaction de saponification.

Le cyclopropane fluoré vinylique (\pm)-**Z-101** étant synthétisé sous la forme d'un mélange racémique, il sera nécessaire d'effectuer la séparation des deux diastéréoisomères formés au cours de la synthèse. Deux analogues fluorés du TMC 435, différenciés par la configuration absolue du cyclopropane, seront donc synthétisés.

II.1 – Synthèse des intermédiaires clés

✓ Synthon A :

La (hex-5-ényl)(méthyl)amine **103** est obtenue en deux étapes à partir de la *N*-méthyl-2,2,2-trifluoroacétamide. Une réaction de *N*-alkylation en présence d'hydruure de sodium et de 6-bromo-1-hexène conduit à l'intermédiaire **105**. Ensuite, la saponification de l'amide par l'hydroxyde de potassium permet l'obtention de l'amine souhaitée **103** avec un rendement de 46% pour ces 2 étapes (Schéma 106).

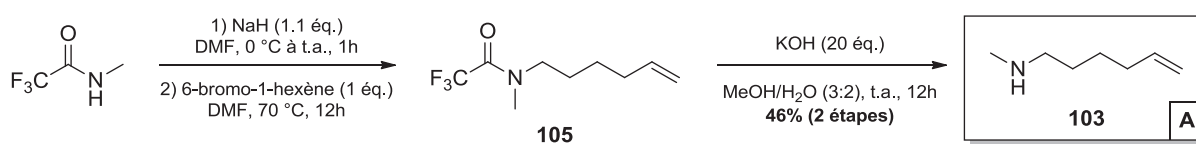


Schéma 106. Formation du synthon A

✓ Synthon C :

À partir du cyclopropane vinylique (\pm)-**Z-91** dont la synthèse a été présentée dans le paragraphe précédent (cf. paragraphe I, page 136), la déprotection de la fonction amine par une solution de HCl 4N dans le 1,4-dioxane est réalisée et permet d'accéder au synthon (\pm)-**Z-101** quantitativement. Le rendement global pour l'obtention de cet intermédiaire est de 46% pour 6 étapes (Schéma 107).

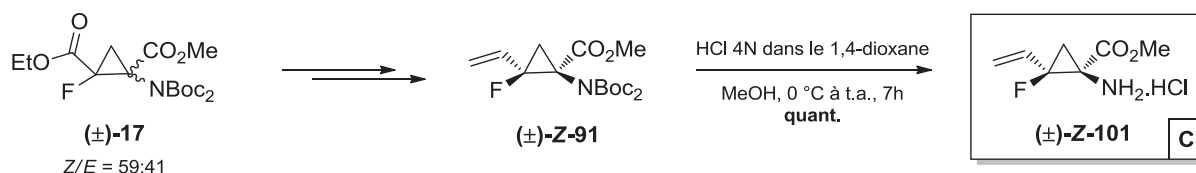


Schéma 107. Formation du synthon C

✓ Synthon E :

La synthèse de la cyclopropylsulfonamide **97** a été décrite dans le paragraphe précédent (cf. paragraphe I, page 136).

✓ Synthons B et D :

Concernant les synthons B et D (Figure 65), il n'a pas été nécessaire de réaliser leur synthèse car plusieurs grammes de ces deux composés nous ont été fournis par les laboratoires Janssen.

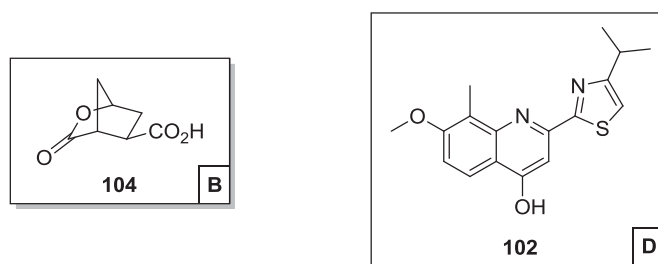
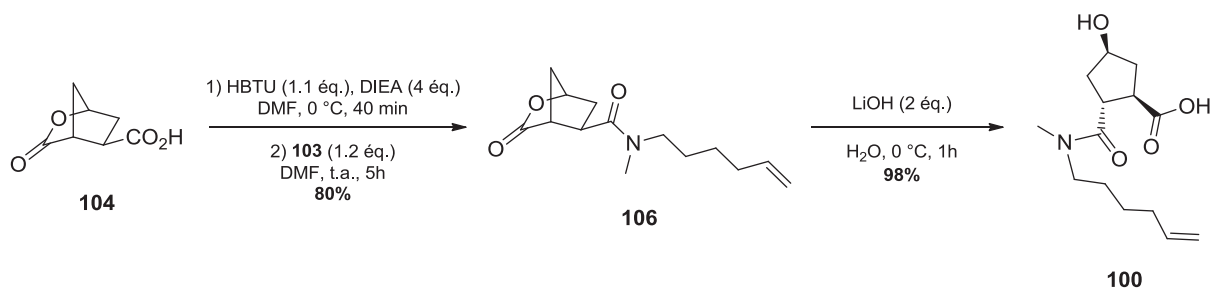


Figure 65. Synthons B et D

II.2 – Synthèse de l'analogue fluoré du TMC 435

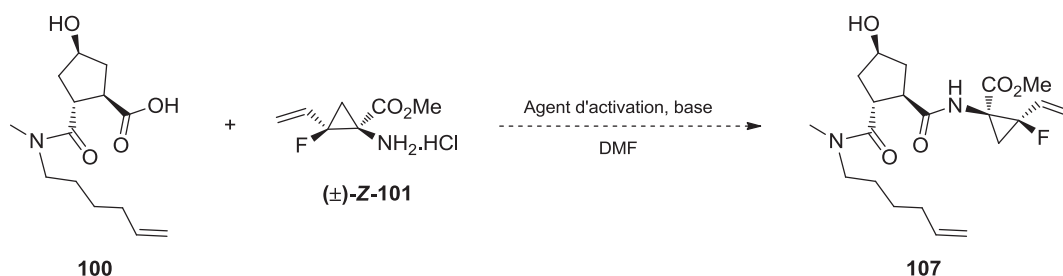
II.2.1 – Synthèse de l'intermédiaire (±)-100

Une fois ces intermédiaires clés à notre disposition, la synthèse de l'analogue fluoré du TMC 435 a pu être entreprise. Tout d'abord, le couplage de la lactone **104**, préalablement activée par le HBTU, et de la (hex-5-ényl)(méthyl)amine **103** permet d'accéder au composé **106** avec un rendement de 80%. L'ouverture de la lactone en présence d'hydroxyde de lithium à basse température est ensuite réalisée pour conduire au composé **100** avec un excellent rendement de 98% (Schéma 108).

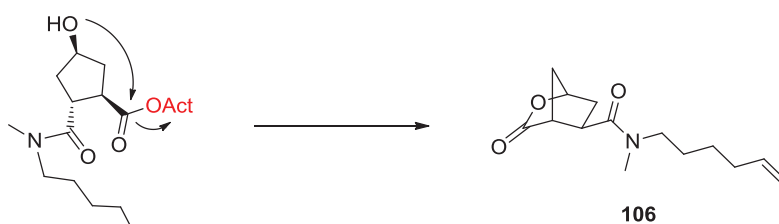


II.2.2 – Introduction du motif cyclopropanique fluoré

L'étape suivante consistant à introduire le cyclopropane vinylique fluoré (\pm)-**Z-101** par une réaction de couplage (Schéma 109) s'est révélée plus laborieuse en raison de deux réactions secondaires.



La première d'entre elles est la formation de la lactone **106** suite à l'activation de l'acide carboxylique du composé **100**. En effet, la configuration cisoïde des fonctions alcool et acide carboxylique présentes sur le cyclopentane reconduit à l'intermédiaire lactonique (Schéma 110).



La deuxième réaction secondaire est l'ouverture du cyclopropane en milieu basique due à la conjugaison du doublet non liant de la fonction amine avec le carbone hybridé sp^2 de la double liaison (Schéma 111).

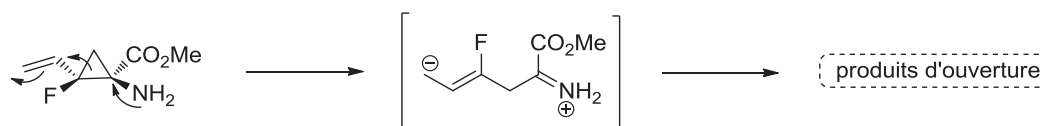


Schéma 111. Mise en évidence de l'ouverture du cyclopropane

Plusieurs essais d'optimisation ont donc été effectués comme décrit dans le tableau ci-après (Tableau 14).

Entrée	Réactif d'activation	Base	Température	Concentration	Rendement (%)
1 ^a	HBTU	DIEA	0 °C à t.a.	0.05 M	/
2 ^a	HBTU	NMM	0 °C à t.a.	0.05 M	/
3 ^b	HBTU	NMM	0 °C à t.a.	0.05 M	4
4 ^b	HATU	NMM	0 °C à t.a.	0.05 M	39
5 ^c	HATU	NMM	0 °C à t.a.	0.05 M	65
6 ^c	HATU	NMM	-15 °C à t.a.	0.05 M	74
7 ^c	HATU	NMM	0 °C à t.a.	0.1 M	56

^a Activation de l'acide **100** en présence de la base, puis ajout de l'amine (±)-**Z-101**

^b Activation de l'acide **100**, ajout de l'amine (±)-**Z-101** puis introduction de la NMM goutte à goutte

^c Introduction simultanée de tous les réactifs, puis ajout de la NMM goutte à goutte

Tableau 14. Essais d'introduction du cyclopropane fluoré (±)-**Z-101**

Dans un premier temps, nous avons utilisé comme réactif d'activation le HBTU en présence de DIEA (Entrée 1). L'acide est activé durant 30 min à 0 °C, puis le cyclopropane (±)-**Z-101** est introduit. Après 16h d'agitation à température ambiante, le produit désiré n'est pas obtenu et seuls la lactone **106** et des produits d'ouverture sont observés. Le fait de remplacer la DIEA par la *N*-méthylmorpholine n'a pas été plus concluant (Entrée 2).

Afin de limiter l'ouverture du cyclopropane, nous avons par la suite modifié l'ordre d'introduction des réactifs. L'ester activé est tout d'abord formé pendant 30 min à 0 °C en l'absence de base. Le cyclopropane vinylique (±)-**Z-101** est ensuite introduit, puis la NMM est ajoutée goutte à goutte à 0 °C afin de libérer lentement le chlorhydrate de l'amine. Le produit désiré a été obtenu avec un très faible rendement de 4% après 16h d'agitation à température ambiante (Entrée 3). La vitesse de la réaction d'ouverture du cyclopropane semble être apparemment plus grande que celle de la réaction de couplage. Le HATU, agent d'activation connu pour réaliser les réactions de couplage plus rapidement que le HBTU, a ensuite été utilisé et a conduit à un rendement moyen de 39% (Entrée 4). En effet, la formation non désirée de la lactone **106** reste encore trop importante.

Pour éviter cette cyclisation intramoléculaire, nous avons choisi d'introduire directement le cyclopropane (±)-**Z-101** en présence de l'acide et de HATU à 0 °C. L'ajout très lent de la base a ensuite été réalisé, puis le milieu a été agité à température ambiante pendant 3h. Cette nouvelle stratégie a conduit à une amélioration significative du rendement car le produit attendu **107** est obtenu avec un rendement de 65% (Entrée 5). La diminution de la température à -15 °C lors de l'ajout de la base a permis d'optimiser la réaction avec l'obtention d'un rendement de 74% (Entrée 6). En revanche, une augmentation de la concentration du milieu réactionnel n'a pas apporté de changement significatif (Entrée 7).

Notons que l'existence du cyclopropane (±)-**Z-101** sous la forme d'un mélange racémique conduit à la formation de deux diastéréoisomères (r.d. = 1:1 déterminé par RMN ¹⁹F) à la suite de cette réaction.

II.2.3 – Introduction de la partie hétérocyclique

Une réaction de Mitsunobu est ensuite mise en œuvre dans le but d'incorporer le noyau hétérocyclique **102** avec une inversion de la configuration absolue du carbone portant l'hydroxyle (Schéma 112). Il est à noter que l'ordre d'introduction des réactifs est également très important pour cette réaction. En effet, nous avons essayé dans un premier temps de mettre en présence la triphénylphosphine et l'azodicarboxylate de di-*iso*-propyle afin de former la bétaine correspondante. Le composé **107** ainsi que la quinoline **102** ont ensuite été introduits. Malheureusement, suite à cette stratégie, le produit souhaité n'a pu être isolé en raison de nombreux produits de dégradation (multitude de pics en RMN ¹⁹F). En revanche, lors de l'introduction simultanée de tous les réactifs, le produit **99** est obtenu avec un rendement de 72% (r.d. = 1:1 déterminé par RMN ¹⁹F).

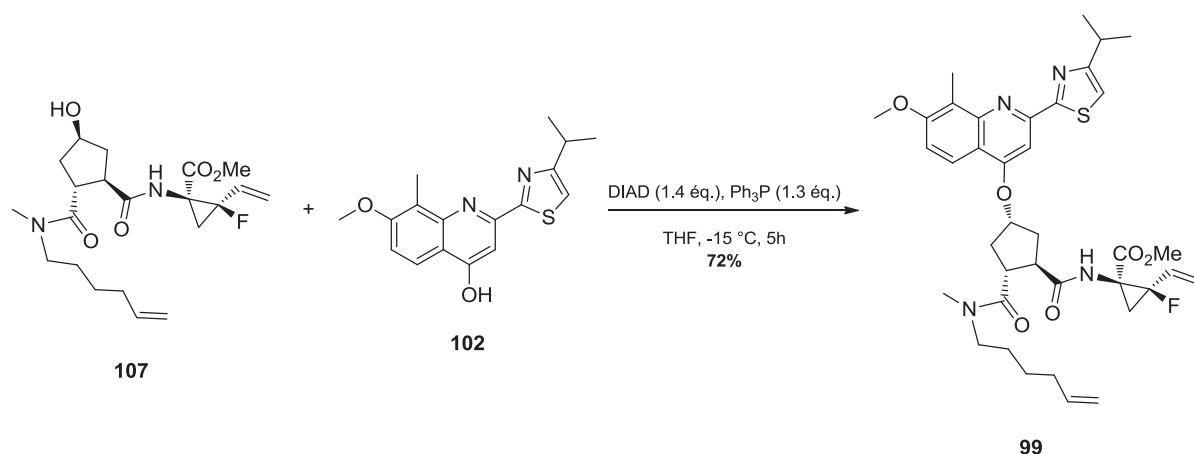


Schéma 112. Réaction de Mitsunobu

II.2.4 – Formation du macrocycle par réaction de métathèse cyclisante (RCM)

L'étape suivante consiste à former le macrocycle **108** par une réaction de métathèse cyclisante (Schéma 113). Plusieurs conditions ont été testées en faisant varier différents paramètres tels que le catalyseur, la température, le solvant ou la concentration du milieu réactionnel (Tableau 15).

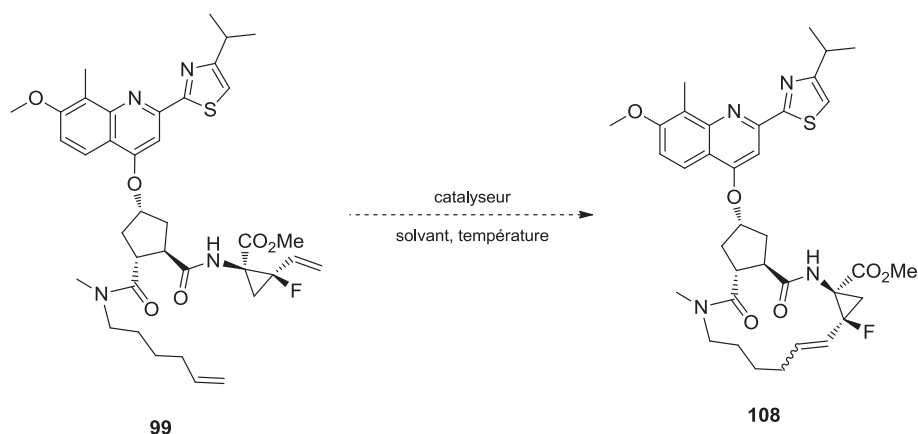


Schéma 113. Réaction de métathèse cyclisante

Entrée	Catalyseur	Solvant	Concentration	Température	Rendement (%)
1	Grubbs II (5 mol %)	1,2-DCE	0.002 M	70 °C	19
2		1,2-DCE	0.01 M	100 °C ^a	24
3		CH ₂ Cl ₂	0.01 M	40 °C	30
4		CH ₂ Cl ₂	0.01 M	100 °C ^a	36
5		toluène	0.01 M	110 °C	22
6	Hoveyda-Grubbs II (5 mol %)	1,2-DCE	0.002 M	70 °C	traces
7		1,2-DCE	0.01 M	70 °C	21
8		1,2-DCE	0.01 M	100 °C^a	47
9		1,2-DCE	0.05 M	100 °C ^a	47

^a Expérience réalisée en tube scellé

Tableau 15. Optimisation de la réaction de métathèse cyclisante

Seuls deux catalyseurs de métathèse ont été utilisés : le catalyseur de Grubbs 2nde génération et le catalyseur de Hoveyda-Grubbs 2nde génération dont les structures sont représentées ci-après (Figure 66).

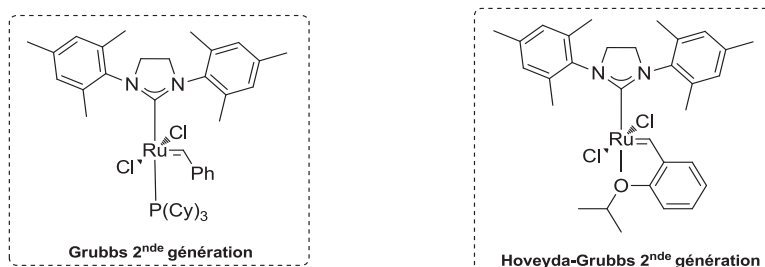


Figure 66. Catalyseurs de métathèse utilisés

Nos premières études ont porté sur l'emploi du catalyseur de Grubbs II. Le fait de réaliser la réaction de métathèse en concentration très diluée (0.002 M) dans le 1,2-dichloroéthane à reflux comme indiqué dans le brevet de Tibotec²³² a conduit à un faible rendement de 19% (Entrée 1). Nous avons par la suite choisi de concentrer le milieu réactionnel (0.01 M) et de tester différents solvants et températures. La réaction menée dans le 1,2-DCE à 100 °C dans un tube scellé a conduit à une légère amélioration du rendement (Entrée 2). L'utilisation de dichlorométhane s'est avérée plus prometteuse, notamment à 100 °C en tube scellé où le produit souhaité a pu être isolé avec un rendement de 36% (Entrées 3 et 4). Enfin, seul un rendement de 22% est obtenu dans le toluène à reflux (Entrée 5).

Nous avons ensuite utilisé le catalyseur d'Hoveyda-Grubbs 2nde génération, reconnu pour sa stabilité plus importante que celle du Grubbs 2nde génération. Seul le 1,2-DCE a été employé pour ce catalyseur. Comme précédemment, un milieu extrêmement dilué ne permet pas l'obtention du produit désiré (Entrée 6). En revanche, une concentration de 0.01 M et une température de 70 °C permettent d'isoler le macrocycle avec un rendement de 21% (Entrée 7). Les conditions optimales pour cette réaction de métathèse sont finalement l'utilisation du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs II dans le 1,2-DCE à 100 °C en tube scellé, conduisant à un rendement de 47% (r.d. = 1:1 déterminé par RMN ¹⁹F) (Entrée 8). Une concentration de 0.05 M n'a pas montré de changements concluants (Entrée 9).

La séparation des deux diastéréoisomères du composé **108** a été réalisée en collaboration avec les laboratoires Janssen par chromatographie en phase supercritique.

La configuration absolue du cyclopropane de chaque isomère a ensuite été déterminée par le service d'analyse de l'UMR 6014 dirigée par le Pr. Hassan Oulyadi grâce à des expériences RMN de corrélation ¹H-¹H.

II.2.5 – Saponification de l'ester méthylique

II.2.5.1 – Conditions réactionnelles

La fonction ester méthylique des deux diastéréoisomères (7*R*,9*S*)-**108** et (7*S*,9*R*)-**108** a ensuite été hydrolysée en présence d'un large excès d'hydroxyde de lithium à température ambiante²³² pour accéder aux isomères (7*R*,9*S*)-**109** et (7*S*,9*R*)-**109** respectivement. Un rendement de 82% est obtenu dans le cas du diastéréoisomère (7*S*,9*R*)-**109** et la saponification est quantitative pour le diastéréoisomère (7*R*,9*S*)-**109** (Schéma 114).

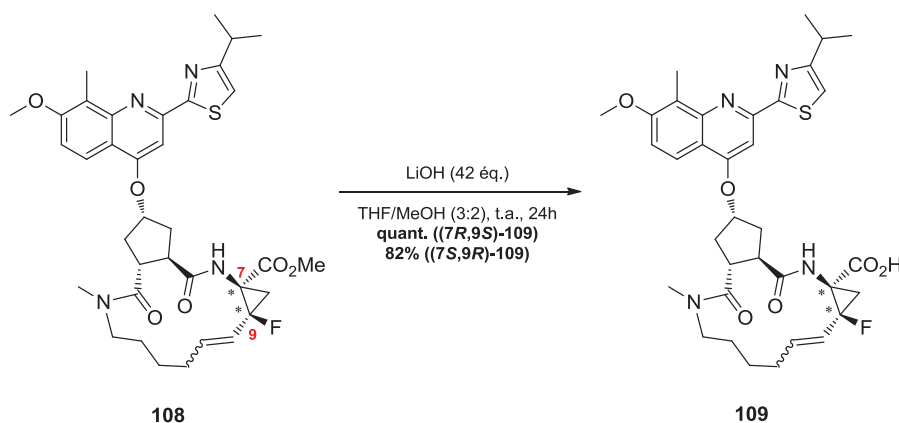


Schéma 114. Saponification de l'ester méthylique

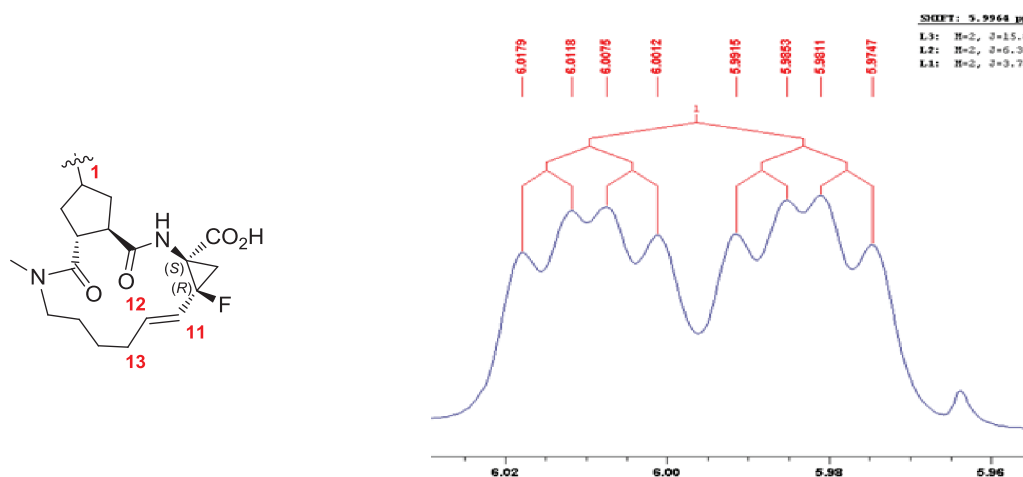
II.2.5.2 – Étude conformationnelle du composé (7*S*,9*R*)-**109**

L'étude conformationnelle par RMN du diastéréoisomère (7*S*,9*R*)-**109** a été réalisée en collaboration avec Floris Andriessen (élève ingénieur INSA de 4^{ème} année) dans le cadre de son projet d'étude au sein de l'équipe d'analyse de l'UMR 6014 dirigée par le Pr. Hassan Oulyadi.

✓ Stéréochimie de la double liaison

L'objectif de la réaction de métathèse cyclisante était d'obtenir une double liaison de configuration identique à celle du produit TMC 435, c'est-à-dire une configuration *Z*.

Cette étude n'a pu être effectuée sur le massif du proton H-**11** (Figure 67) car le signal correspondant à cet hydrogène est superposé à celui du proton H-**1**, ne permettant pas le calcul des constantes de couplage. En revanche, le signal du proton H-**12** est un doublet de doublet de doublet de bonne résolution en raison de son couplage avec le proton vinylique H-**11** et des deux protons non équivalents H-**13a** et H-**13b**.

Figure 67. Signal du proton H-12 en RMN ^1H

Les constantes de couplages mesurées sont les suivantes :

- $^2J_{\text{H11-H12}} = 15.9 \text{ Hz}$;
- $^2J_{\text{H12-H13a}} = 6.3 \text{ Hz}$;
- $^2J_{\text{H12-H13b}} = 3.8 \text{ Hz}$.

Le calcul de la constante de couplage entre le proton H-12 et le proton H-11 nous a révélé l'existence de l'insaturation sous une configuration de type *E*. En effet, la constante de couplage des protons vicinaux d'une double liaison ayant une valeur comprise entre 13 et 17 Hz correspond à une stéréochimie *E*. Une configuration *Z* aurait conduit à une valeur comprise entre 8 et 10 Hz. Par ailleurs, il a été montré que la présence d'un atome de fluor en position α d'une double liaison ne modifiait pas ces règles.²³³

L'obtention de ce résultat est plutôt surprenante dans le sens où la réaction de métathèse cyclisante réalisée par les différents groupes pharmaceutiques lors de la synthèse d'inhibiteurs de la protéase NS3/4A a toujours conduit à une configuration *Z*. Nous supposons que la présence du fluor en position α de la double liaison est la cause inexpliquée de ce changement de stéréochimie.

✓ Stéréochimie relative des carbones asymétriques du cyclopentane

La stéréochimie relative des carbones asymétriques C-1, C-3 et C-4 présents sur le cyclopentane a également été étudiée par une expérience de NOESY (Figure 68).

²³³ D. Grée, L. Vallerie, R. Grée, L. Toupet, I. Washington, J.-P. Pelicier, M. Villacampa, J. M. Pérez, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2374-2381.

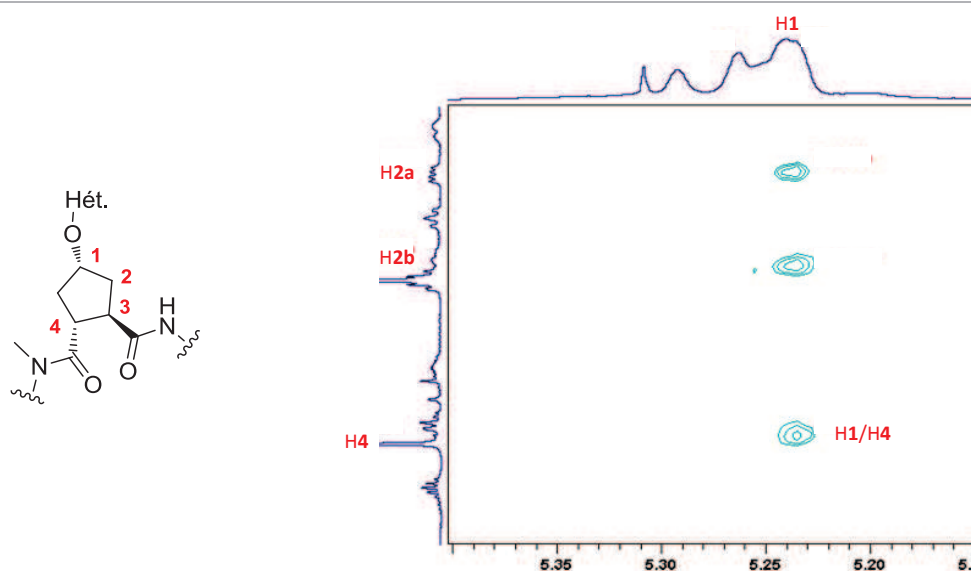


Figure 68. Mise en évidence de la corrélation H-1 et H-4 sur le spectre NOESY

Une corrélation entre les protons H-1 et H-4 sur le spectre NOESY indique leur proximité spatiale. La fonction *N*-méthylamide et l'oxygène lié à l'hétérocycle sont donc orientés du même côté du plan du cycle. En revanche, aucune corrélation n'est détectée entre les protons H-1 et H-3, confirmant la disposition transoïde de l'oxygène et de la fonction amide.

II.2.6 – Introduction de la cyclopropylsulfonamide

L'étape finale permettant d'accéder aux deux isomères (7*R*,9*S*)-**98** et (7*S*,9*R*)-**98** de l'analogue fluoré du TMC 435 a nécessité de nombreux essais. En effet, le couplage de l'acide carboxylique (7*R*,9*S*)-**109** ou (7*S*,9*R*)-**109** avec la cyclopropylsulfonamide **97** dans les conditions mises au point précédemment (cf. paragraphe I, page 137) a conduit à la dégradation de la molécule (Schéma 115).

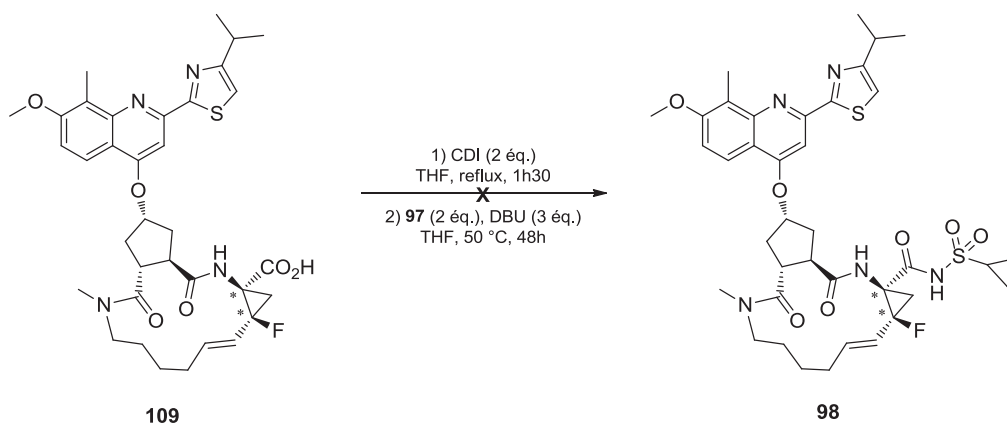


Schéma 115. Premier essai de condensation de la cyclopropylsulfonamide **97**

Nous avons ensuite tenté les conditions utilisées lors de la synthèse du tripeptide Cbz-Ala-[(Z-F-cyclo)-Leu]-Ala-OMe, c'est-à-dire l'activation de l'acide carboxylique (7*R*,9*S*)-**109** ou (7*S*,9*R*)-**109** par le HATU en présence de DIEA, puis l'ajout d'une solution composée de la cyclopropylsulfonamide **97**, de DMAP et de DBU (cf. paragraphe III.1, page 112). La dégradation de la molécule a une nouvelle fois été observée.

Parallèlement, lors de nos essais de couplage, le groupe Boehringer Ingelheim a publié la synthèse d'un nouvel inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A.^{229b} Contrairement aux stratégies développées précédemment par les différents groupes pharmaceutiques, le motif cyclopropylsulfonamide est introduit sous sa forme anionique après son traitement par une solution de LiHMDS. Cet amidure réagit sur l'acide préalablement activé sous la forme d'un anhydride mixte en présence de chloroformiate d'*iso*-butyle pour conduire à la formation de l'acylsulfonamide avec un rendement de 75%.

Par conséquent, suite à nos échecs, nous avons décidé de nous inspirer de leur méthodologie pour réaliser la dernière étape de notre synthèse. Les deux diastéréoisomères de l'analogue fluoré du TMC 435 ont finalement été obtenus avec un rendement de 13% pour le diastéréoisomère (7*R*,9*S*)-**98** et de 83% pour l'isomère (7*S*,9*R*)-**98** (Schéma 116).

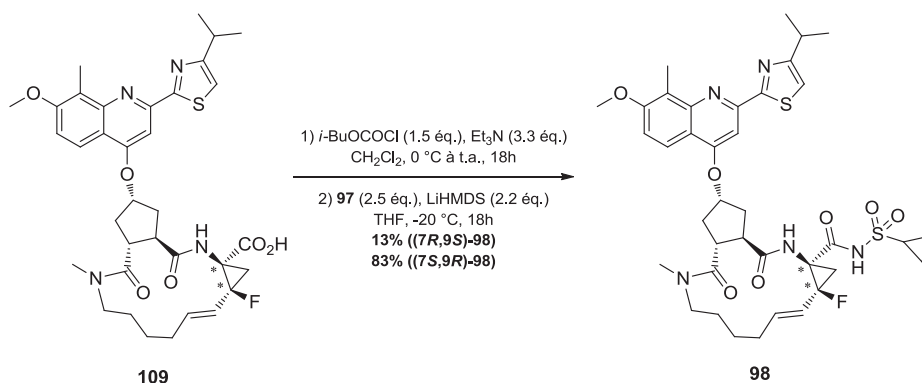


Schéma 116. Introduction de la cyclopropylsulfonamide **97 par la méthodologie de Boehringer**

La synthèse des deux diastéréoisomères de l'analogue fluoré du TMC 435 a donc été menée à son terme. Ces deux isomères ont été confiés aux laboratoires Janssen (site de Beerse) en vue de la réalisation des tests biologiques. Ceux-ci sont actuellement en cours.

II.3 – Modélisation moléculaire et docking

Des études de modélisation moléculaire et de docking ont également été réalisées par Floris Andriessen (élève ingénieur INSA de 4^{ème} année) dans le cadre de son projet d'études.

II.3.1 – Modélisation moléculaire

L'objectif de la modélisation moléculaire était la détermination de la structure de plus basse énergie de l'intermédiaire (7*S*,9*R*)-**109** à l'aide du logiciel Sybyl. Afin de faciliter la construction du composé (7*S*,9*R*)-**109**, leur étude s'est basée sur l'inhibiteur développé par Hoffmann La Roche, le Danoprévir ou ITMN-191/R7227, en raison de sa forte similitude avec notre molécule d'intérêt (Figure 69).

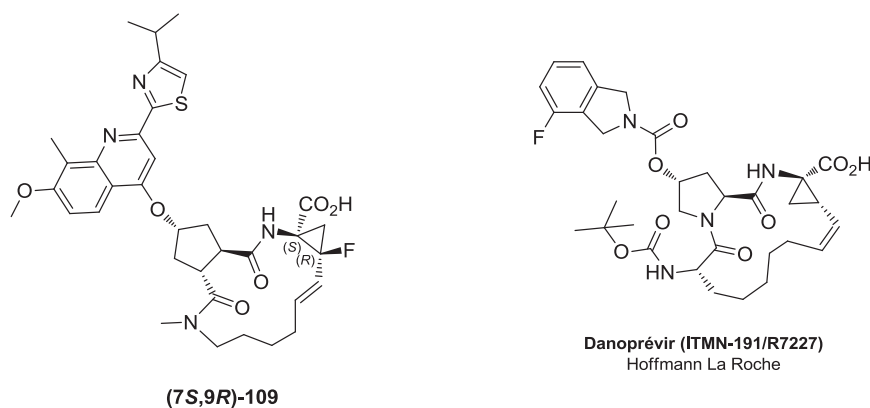


Figure 69. Structure de l'intermédiaire (7*S*,9*R*)-**109** et du Danoprévir

Le protocole de minimisation employé est le suivant :

- 1) Algorithme : Steep Descent. Nombre d'itérations : 1000. Écart en énergie : 0.05 kcal.mol⁻¹.
- 2) Algorithme : Conjugated Gradient. Nombre d'itérations : 5000. Écart en énergie : 0.005 kcal.mol⁻¹.

En cours de minimisation, des contraintes structurales observées par RMN ont été ajoutées :

- Une stéréochimie *E* de la double liaison macrocyclique déterminée par les constantes de couplage du spectre RMN ¹H.
- Des distances interatomiques ¹H-¹H obtenues grâce aux corrélations du spectre NOESY. Ces contraintes de distances ont pu être classées sous forme d'intervalles en fonction de l'intensité des signaux NOE.
 - ✓ Intensité forte : 1.8 Å < d < 2.5 Å
 - ✓ Intensité moyenne : 1.8 Å < d < 3.5 Å
 - ✓ Intensité faible : 1.8 Å < d < 5.5 Å

II.3.2 – Docking ou amarrage moléculaire

Le but de l'étude de docking était quand à lui d'obtenir la conformation de plus basse énergie de l'inhibiteur lorsque celui-ci est lié à son récepteur, à l'aide du logiciel Autodock 4.2 et de l'interface graphique AutodocksTools.

Le récepteur 3M5 et le ligand ITMN-191/R7227 possédant une structure proche de celle du TMC 435 ont été utilisés pour cette expérience. Par ailleurs, il est nécessaire d'imposer au préalable un certain nombre de degrés de liberté, correspondants aux rotations choisies de laisser libres autour de certaines liaisons.

Une « boîte » doit également être définie. Celle-ci correspond à la zone de recherche englobant le site actif dans laquelle le ligand évoluera (dimension : 60,60,60 ; pas = 0.375 Å). Cette boîte permet d'évaluer les énergies d'interaction des complexes récepteur-ligand et conduit à la génération de 10 structures grâce à l'algorithme LGA.

Afin de valider le protocole de docking, plusieurs essais ont été réalisés avec le récepteur 3M5 et le ligand ITMN-191/R7227 en faisant varier les degrés de liberté (8 puis 11). Il est apparu que le macrocycle apportait une certaine rigidité et qu'il était par conséquent difficile d'imposer des rotations libres autour des liaisons impliquées dans le cycle. Il a donc été nécessaire d'employer une procédure spécifique lors du docking pour laquelle le macrocycle s'ouvre pour favoriser les rotations, suivie d'une recyclisation.²³⁴ Dans ce cas, 15 degrés de liberté sont variés. Un complexe de basse énergie a été obtenu, validant ainsi le protocole de docking avec ce récepteur.

Ensuite, des études de docking ont été réalisées sur l'intermédiaire (7*S*,9*R*)-**109** possédant la structure de plus basse énergie en faisant varier le nombre de degrés de liberté et en utilisant la procédure d'ouverture de cycle évoquée ci-dessus. Des structures dockées ont ainsi été superposées afin de comparer les différentes conformations des ligands.

Dans un premier temps, le diastéréoisomère de la molécule (7*S*,9*R*)-**109**, dont la double liaison macrocylique est de stéréochimie *Z*, a été superposé avec le TMC 435 (Figure 70a). Les résultats préliminaires montrent une parfaite superposition des deux structures. En revanche, la superposition du ITMN-191/R7227 et du composé (7*S*,9*R*)-**109** possédant une double liaison de stéréochimie *E* montrent une conformation différente des deux ligands (Figure 70b). La position du ligand (7*S*,9*R*)-**109** dans le site actif du récepteur reste tout de même comparable à celle du TMC 435.

²³⁴ S. Forli, M. Botta, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, 47, 1481-1492.

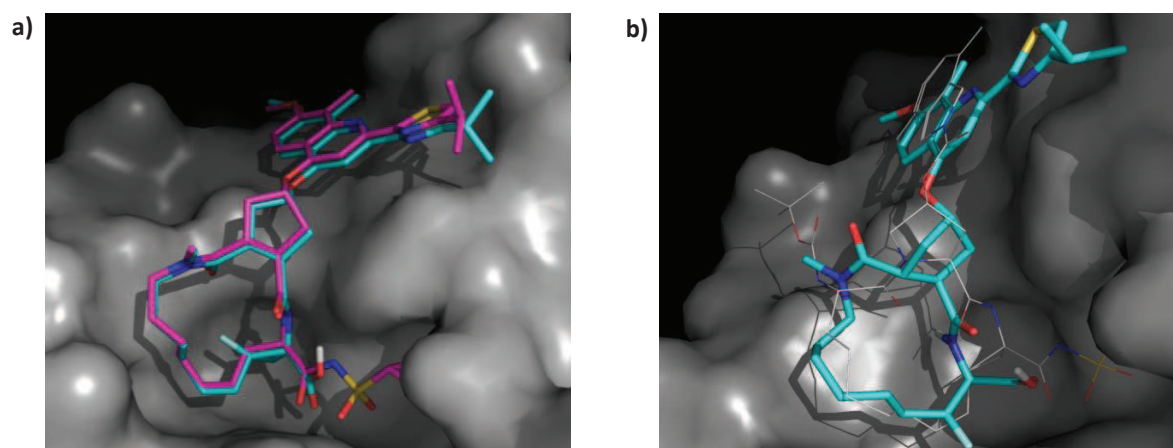


Figure 70. a) Superposition de l'isomère Z du composé (7S,9R)-109 avec le TMC 435 ; b) Superposition de (7S,9R)-109 (configuration E) avec le ligand ITMN-191/R7227

Par la suite, il sera intéressant de développer la synthèse de l'analogue fluoré exact du TMC 435 possédant une double liaison Z. Cela nous permettra d'évaluer exclusivement l'effet de l'atome de fluor sur l'activité biologique de l'inhibiteur.

CHAPITRE 3

Le Cyclopropane Monofluoré, Isostère de la Liaison Peptidique

A – Le Remplacement de la Liaison Amide par un Cyclopropane - État de l'Art

Le remplacement de la liaison peptidique par une fonction non hydrolysable est une stratégie de choix en chimie médicinale dans le but d'améliorer la stabilité métabolique et la biodisponibilité de biomolécules.

Dans ce contexte, le groupe de Wipf a développé dans les années 2000 une nouvelle classe d'isostères du lien peptidique : les cyclopropanes trisubstitués, notés par convention $\Psi[\text{RCp}]$.²³⁵ À notre connaissance, ceci est l'unique exemple de l'utilisation d'un cyclopropane en tant que mime exact de la liaison peptidique (Figure 71). La réalisation de clichés de diffraction aux rayons X a montré que la présence d'un tel motif dans une chaîne peptidique engendrait la formation d'un coude β .



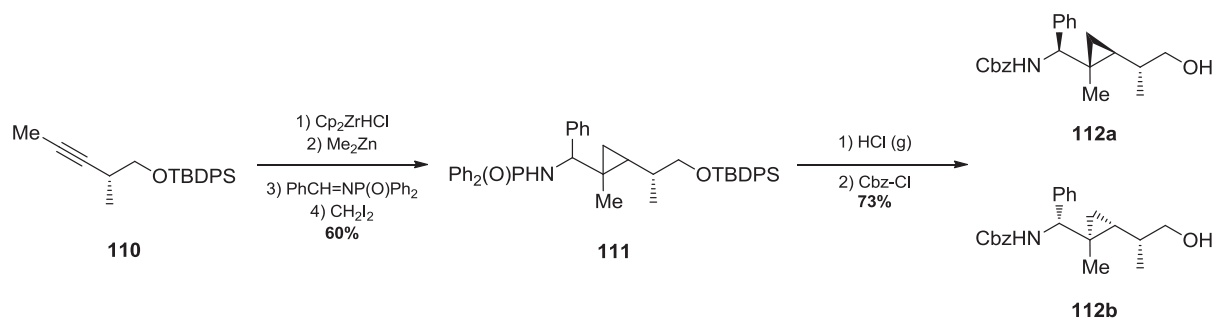
Figure 71. Cyclopropane trisubstitué, isostère de la liaison peptidique ($\Psi[\text{RCp}]$)

Ces β,γ -cyclopropyl- δ -aminoacides sont facilement accessibles grâce à une méthodologie de synthèse multicomposant mise au point par Wipf.²³⁶

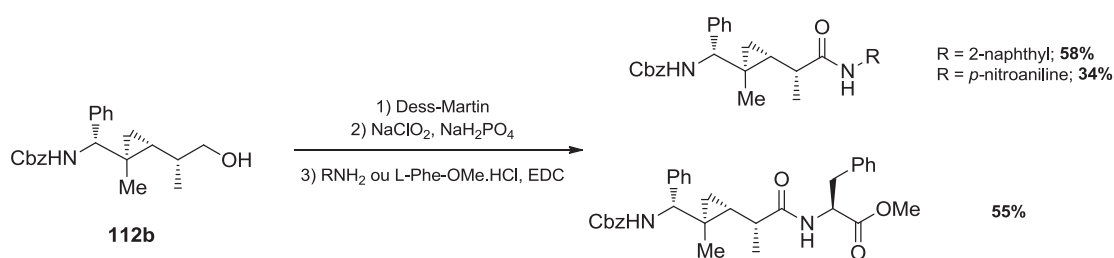
L'hydrozirconation de l'alcyne **110** par le réactif de Schwartz suivie d'une transméallation *in situ* par le diméthylzinc, l'addition d'une aldimine et une réaction de cyclopropanation de type Simmons-Smith conduit au composé **111** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères (r.d. = 3:2, (syn,syn):(syn,anti)). Un traitement en milieu acide et la protection de l'amine par un groupement Cbz permet ensuite d'accéder aux composés **112a** et **112b**, séparables par chromatographie sur colonne de silice (Schéma 117).

²³⁵ a) P. Wipf, J. Xiao, *Org. Lett.* **2005**, 7, 103-106 ; b) P. Wipf, J. Xiao, S. J. Geib, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1605-1613.

²³⁶ a) P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5122-5123 ; b) P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 761-768.



Deux dipeptides et un tripeptide possédant un cyclopropane α -méthylé en tant que lien peptidique ont ensuite été synthétisés à partir du composé **112b** (Schéma 118).



Ce bref état de l'art sur la conception de pseudopeptides cyclopropaniques montre l'intérêt que pourrait susciter ce cycle à trois chaînons en tant que mème de la liaison amide. Cependant, l'absence de moment dipolaire d'un cyclopropane ne permet pas de mimer efficacement le lien peptidique d'un point de vue électronique. L'ajout d'un atome de fluor sur le motif cyclopropanique pourrait pallier ce problème de polarité.

B – Synthèse de Pseudopeptides à Motif Fluorocyclopropane

Le dernier projet de la thèse est la conception d'une nouvelle classe de pseudopeptides grâce à la substitution de la liaison peptidique par un cyclopropane monofluoré. La stratégie envisagée pour l'incorporation de ce motif, noté $\Psi[\text{FCp}]$, en tant que groupe isostère du lien amide est décrite dans ce chapitre. La conception du pseudopeptide fluoré Gly- $\Psi[\text{FCp}]$ -Gly, analogue du dipeptide Gly-Gly, est ensuite présentée. Enfin, une voie de synthèse asymétrique permettant l'accès à divers analogues de dipeptides de type $X_{aa}\text{-}\Psi[\text{FCp}]$ -Gly sera exposée.

I – Présentation

L'état de l'art précédemment évoqué souligne l'intérêt du cyclopropane dans les structures peptidiques. Cependant, à notre connaissance, aucun exemple ne montre l'association du motif cyclopropanique et de l'atome de fluor en tant que groupement isostère du lien peptidique (Figure 72).



Figure 72. Le cyclopropane fluoré, mime de la liaison peptidique

Ainsi, dans le but d'accéder à cette nouvelle famille de pseudopeptides, une voie d'approche générale a été proposée.

I.1 – Schéma rétrosynthétique

La méthodologie permettant de concevoir les pseudopeptides fluorés chiraux $X_{aa}\text{-}\Psi[\text{FCp}]$ -Gly est basée sur le schéma rétrosynthétique ci-après (Schéma 119).

Selon cette stratégie, la partie *N*-terminale des dipeptides $X_{aa}\text{-}\Psi[\text{FCp}]$ -Gly pourrait être obtenue par le clivage de la copule chirale du cyclopropane **113**. Quant au côté *C*-terminal, il serait issu de l'hydrolyse de la fonction nitrile afin d'accéder à l'acide carboxylique. Le nitrile serait obtenu par la réduction de l'ester benzylique du composé **114** en alcool correspondant, suivie d'une réaction de Mitsunobu. La chaîne latérale du résidu *N*-terminal pourrait être introduite par l'addition diastéréosélective d'un organométallique sur l'intermédiaire **115**. La diastéréosélectivité de cette

réaction serait contrôlée par l'auxiliaire chiral d'Ellman, le *tert*-butanesulfinamide.²³⁷ Ce dernier proviendrait de la réaction de condensation de la copule chirale sur l'aldéhyde **116**, qui aurait pour précurseur l'ester éthylique **117**.

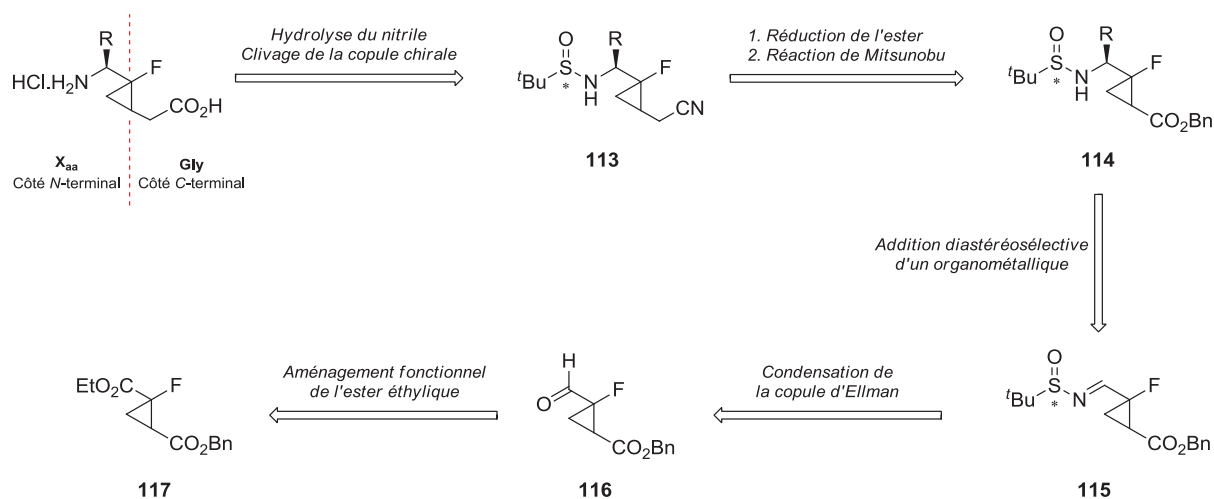


Schéma 119. Stratégie rétrosynthétique

Il est important de noter que ces travaux ont été réalisés à partir du cyclopropane **117** obtenu sous la forme d'un mélange racémique à partir de la méthodologie de cyclopropanation du laboratoire.¹¹³

I.2 – Étape clé de la synthèse

L'étape clé de cette stratégie de synthèse est l'addition diastéréosélective de nucléophiles carbonés sur la sulfynylimine chirale **115** (Schéma 120). En effet, cette étape devrait nous permettre d'introduire un nombre varié de chaînes latérales sur la partie *N*-terminale du dipeptide tout en contrôlant la chiralité du centre asymétrique créé.

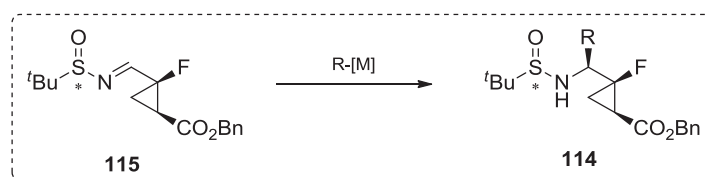


Schéma 120. Etape clé de la synthèse

Il est à noter que l'auxiliaire chiral d'Ellman a été utilisé avec succès au sein de notre groupe de recherche par le Dr. Camille Pierry pour la conception diastéréosélective de pseudopeptides à motif fluorooléfine.²³⁸

²³⁷ Pour une revue sur l'auxiliaire chiral d'Ellman, cf. M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740.

I.3 – Relation entre la nature du nucléophile carboné et la stéréochimie du centre asymétrique créé

En 2002, le groupe de Senanayake a démontré que la stéréochimie du centre asymétrique créé était dépendante de la nature de l'espèce organométallique additionnée sur la sulfinylimine chirale.²³⁹ Plus précisément, l'utilisation d'organomagnésiens fournit des diastéréoisomères dont la configuration absolue est opposée à celle obtenue avec les organolithiens. L'équipe de Plobeck et Powell a proposé deux états de transition dans le but de comprendre ces inversions de sélectivité (Schéma 121).²⁴⁰

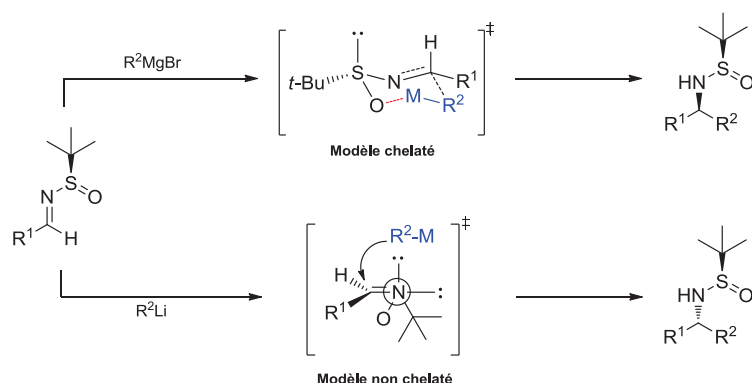


Schéma 121. États de transition impliqués lors de l'addition d'organomagnésiens et d'organolithiens

Par ailleurs, Guijarro et Yus ont récemment prouvé qu'il était possible de générer *in situ* des triorganozincates, soit par addition d'alkylmagnésiens sur le diméthylzinc, soit par addition de méthylmagnésien sur une solution de dialkylzinc. Ils ont également montré que l'addition de ces espèces sur des imines impliquait systématiquement le transfert du groupement alkyle non méthylique.²⁴¹ Concernant la stéréochimie de la réaction, l'utilisation de zincates conduit au sens d'induction opposé à celui des organomagnésiens, et par conséquent au même sens d'induction que les organolithiens. La génération *in situ* de triorganozincates est par conséquent une alternative très intéressante dans le cas où les lithiens conduiraient à des résultats insatisfaisants.

Ainsi, afin de mimer la configuration absolue *S* du carbone α des acides aminés naturels, les diverses chaînes latérales seront introduites soit par l'addition d'organomagnésiens sur la sulfinylimine issue

²³⁸ a) C. Pierry, L. Zoute, P. Jubault, E. Pfund, T. Lequeux, D. Cahard, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 264-266 ; b) C. Pierry, D. Cahard, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2378-2386 ; c) G. Dutheuil, C. Pierry, E. Villiers, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *New J. Chem.* **2013**, 37, 1320-1325.

²³⁹ D. A. Pflum, D. Krishnamurthy, Z. Han, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 923-926.

²⁴⁰ N. Plobeck, D. Powell, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 303-310.

²⁴¹ a) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 603-606 ; b) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2484-2491.

de la copule d'Ellman de configuration *R*, soit par l'addition d'organozincates sur la sulfinylimine de configuration *S*.

II – Synthèse du pseudopeptide fluoré Gly-Ψ[(1*R*,2*S*)-*Z*-FCp]-Gly

Le mème de dipeptide Gly-Ψ[FCp]-Gly est le premier dipeptide synthétisé dans le cadre de ce projet. Il est constitué de l'enchaînement de deux glycines et la structure de son analogue fluoré est la suivante (Figure 73) :

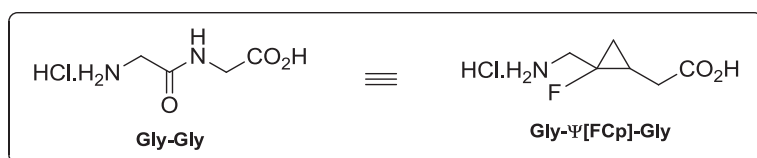


Figure 73. Structure des dipeptides Gly-Gly et Gly-Ψ[FCp]-Gly

La synthèse du dipeptide Gly-Ψ[FCp]-Gly est effectuée en 10 étapes à partir de dibromofluoroacétate d'éthyle et d'acrylate de benzyle, la première étape de la synthèse étant la réaction de cyclopropanation de type MIRC mise au point par notre groupe.¹¹³ Nous avons fait le choix de réaliser cette réaction en présence d'acrylate de benzyle afin de posséder une fonction ester benzylique orthogonale à l'ester éthylique, nous permettant de cibler régiosélectivement l'une ou l'autre de ces fonctions lors de la synthèse. La réaction de cyclopropanation est réalisée avec un très bon rendement de 83% et donne accès aux deux isomères (±)-*E*-**117** et (±)-*Z*-**117** avec une sélectivité de 7:3 en faveur de l'isomère *E* (Schéma 122). La séparation des deux isomères par chromatographie sur gel de silice n'est pas réalisable à cette étape et la suite de la synthèse est effectuée sur le mélange de diastéréoisomères.

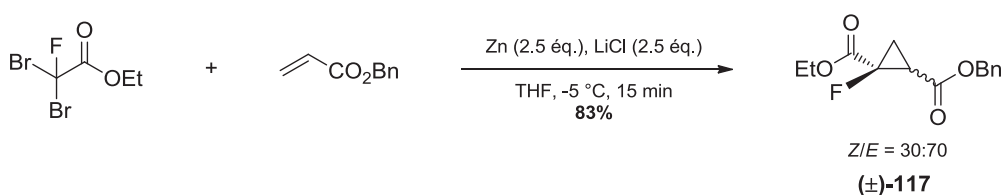


Schéma 122. Réaction de cyclopropanation

Dans le but d'introduire la fonction amine de la partie *N*-terminale du dipeptide, la fonction ester éthylique est tout d'abord saponifiée régiosélectivement en présence d'hydroxyde de lithium à 0 °C pour conduire à l'acide carboxylique (±)-**118** avec un rendement de 79% (Schéma 123). Afin d'éviter

la réaction parasite d'hydrolyse de l'esther benzylique, il est important d'effectuer cette réaction à basse température et de l'arrêter après 2h30 de réaction.

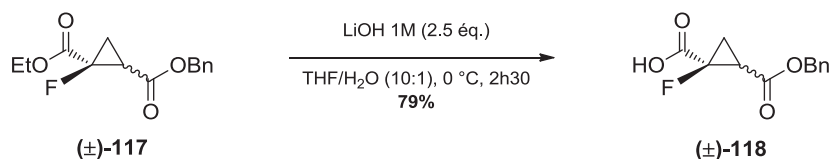


Schéma 123. Saponification régiosélective de l'esther éthylique

La conversion de l'acide carboxylique (±)-118 en aldéhyde (±)-116 est ensuite envisagée par une réaction de réduction suivie de l'oxydation de l'alcool (±)-119 intermédiairement formé. Mais de façon surprenante, la réduction de l'acide (±)-118 s'est avérée difficile à mettre en œuvre (Schéma 124). Différentes conditions résumées dans le tableau ci-après ont été testées (Tableau 16).

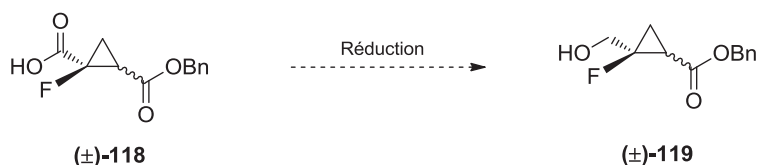


Schéma 124. Réduction de l'acide carboxylique en alcool

Entrée	Conditions	Rendement (%)
1	1) ClCO ₂ Et (1.6 éq.), Et ₃ N (2.6 éq.), THF, -10 °C à 0 °C, 45 min 2) NaBH ₄ (2 éq.), MeOH, 0 °C, 1h	/
2	1) ClCO ₂ Et (1.6 éq.), Et ₃ N (2.6 éq.), THF, -10 °C à 0 °C, 45 min 2) NaBH ₄ (5 éq.), MeOH, 0 °C, 1h	22
3	BH ₃ .THF (3 éq.), CH ₂ Cl ₂ , 0°C à t.a., 16h	pas de réaction
4	NaBH ₄ (1.2 éq.), I ₂ (0.5 éq.), THF, 0 °C à t.a., 16h	48
5	NaBH ₄ (1.2 éq.), I ₂ (0.5 éq.), THF, 0 °C à reflux, 16h	50
6	1) (COCl) ₂ (1.2 éq.), DMF (cat.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C à t.a., 1h30 2) NaBH ₄ (5 éq.), THF, 0 °C à 40 °C, 4h	59

Tableau 16. Essais de réduction de l'acide carboxylique (±)-118

Dans un premier temps, la stratégie visant à activer l'acide sous la forme d'un anhydride mixte n'a pas fourni de bons résultats. Avec seulement 2 équivalents de borohydrure de sodium, seul l'anhydride intermédiaire est isolé (Entrée 1). L'augmentation de la quantité de réducteur à 5 équivalents ne conduit qu'à un rendement de 22% (Entrée 2). L'utilisation de borane s'est révélée infructueuse (Entrée 3). Quant à l'application de la méthode de génération de BH₃ *in situ* à partir de borohydrure de sodium et de diiode,²⁰⁰ des rendements moyens de 48% et de 50% ont été obtenus à température ambiante et au reflux du THF respectivement (Entrées 4 et 5). Finalement, l'activation

de la fonction acide carboxylique sous la forme d'un chlorure d'acide en présence de chlorure d'oxalyle, suivie d'une réduction par 5 équivalents de borohydrure de sodium à une température de 40 °C a conduit à un rendement de 59%.

À ce stade de l'étude, les deux isomères de l'alcool (±)-**119** peuvent être séparés par chromatographie sur colonne de silice. Seul l'isomère (±)-**Z-119** a été engagé dans la suite de la synthèse pour accéder au dipeptide Gly-Ψ[Z-FCp]-Gly.

L'oxydation de la fonction alcool en aldéhyde s'est déroulée sans difficulté en présence d'IBX au reflux de l'AcOEt et un rendement de 61% a été obtenu (Schéma 125).

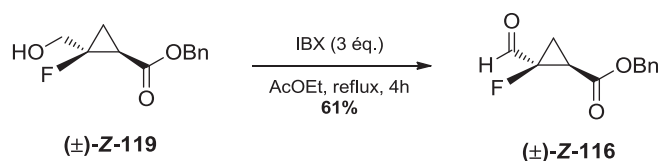


Schéma 125. Oxydation de l'alcool

Ensuite, bien que la synthèse du dipeptide Gly-Ψ[Z-FCp]-Gly ne nécessite pas l'emploi de l'auxiliaire chiral d'Ellman, nous avons souhaité élaborer un intermédiaire clé commun permettant l'accès à différents pseudopeptides X_{aa} -Ψ[Z-FCp]-Gly. Le rôle du groupement sulfinyle est également de protéger l'azote de la fonction amine lors de l'aménagement de la partie C-terminale.

L'introduction du (*R*)-*tert*-butylsulfinamide a donc été réalisée *via* une réaction de condensation sur l'aldéhyde (±)-**Z-116** en présence d'un acide de Lewis pour conduire à la sulfinylimine (*S_R*)-(±)-**Z-115** (Schéma 126). Le cyclopropane étant synthétisé sous la forme d'un mélange racémique lors de la première étape, l'introduction d'un nouveau centre chiral conduit à la formation de deux diastéréoisomères (r.d. = 1:1 déterminé par RMN ¹⁹F).

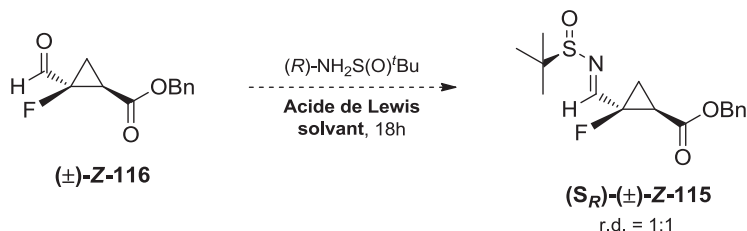


Schéma 126. Condensation de la copule d'Ellman

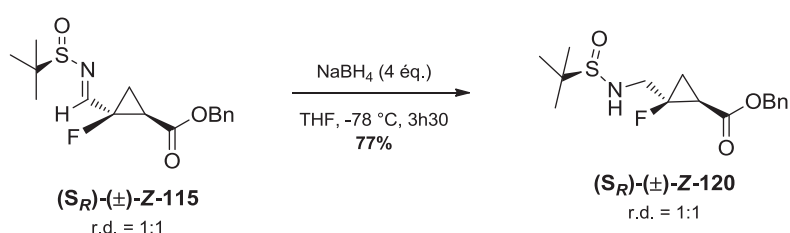
Différents paramètres ont été modifiés lors de la condensation de la copule chirale tels le solvant, la température ou la nature de l'acide de Lewis dans le but d'obtenir un rendement optimal (Tableau 17).

Entrée	Acide de Lewis	Solvant	Température	Rendement (%)
1	CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂	t.a.	74
2	CuSO ₄	THF	t.a.	38
3	CuSO ₄	CH ₂ Cl ₂	reflux	71
4	Ti(OEt) ₄	THF	t.a.	72

Tableau 17. Optimisation de la condensation de la copule chirale

L'emploi du sulfate de cuivre dans le CH₂Cl₂ se montre plus efficace que dans le THF (Entrées 1 et 2). Le fait d'augmenter la température du milieu n'apporte pas de changement significatif au rendement (Entrée 3). Enfin, l'utilisation de tétraéthoxyde de titane conduit également à un très bon rendement, mais des sous-produits issus d'une réaction de transestérification ont été observés (Entrée 4). Les conditions retenues sont donc l'emploi de la copule d'Ellman (2 éq.) en présence de sulfate de cuivre (4 éq.) dans le CH₂Cl₂ à température ambiante.

L'optimisation de la réaction étant ainsi établie, la réduction de la sulfinylimine a pu être envisagée pour fournir le composé (S_R)-(±)-**Z-120** (Schéma 127). Trois différents réducteurs ont été testés (Tableau 18),^{128a} le plus concluant étant le borohydrure de sodium avec un rendement de 77% (Entrée 1).

Schéma 127. Réduction de la sulfinylimine par le NaBH₄

Entrée	Réactif	Solvant	Rendement (%)
1	NaBH ₄	THF	77
2	DIBAL-H	THF	Présence de sous-produits
3	L-Selectride	CH ₂ Cl ₂	5

Tableau 18. Optimisation de la réduction de la sulfinylimine

L'ester benzylique a ensuite été réduit en fonction alcool correspondante au moyen de borohydrure de lithium avec un rendement de 75% (Schéma 128). À cette étape de la synthèse, les deux diastéréoisomères ($S_R,1R,2R$)-**Z-121** et ($S_R,1S,2S$)-**Z-121** ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.

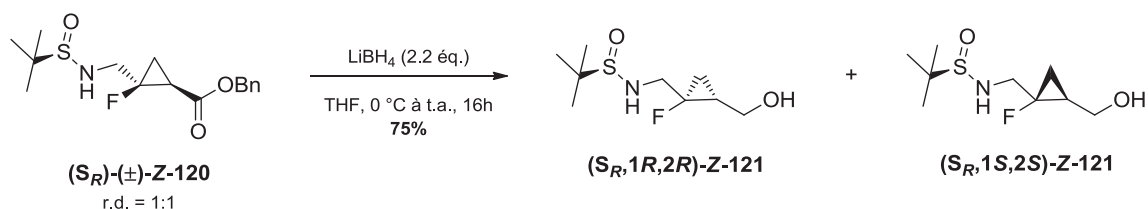


Schéma 128. Réduction de l'ester benzylique et séparation des deux diastéréoisomères

La réalisation d'un cliché de diffraction aux rayons X de l'un des deux isomères nous a permis de déterminer la configuration absolue des atomes de carbone du cyclopropane. Ce cliché a également mis en évidence la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires (O-H \cdots O-S) et intermoléculaires (H-O \cdots H-N) entre l'hydroxyle de la fonction alcool et le motif sulfonamide. (Figure 74).

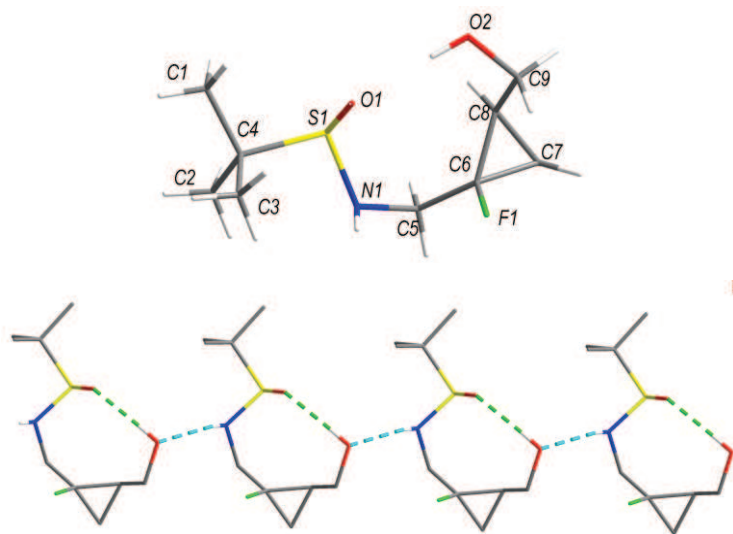
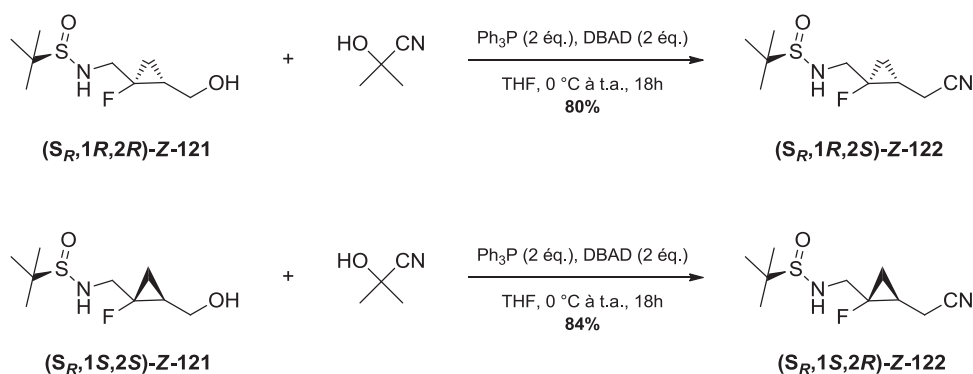
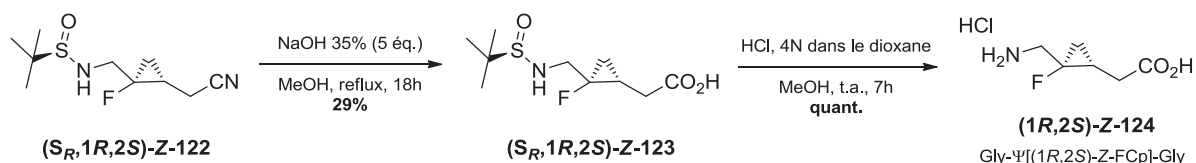


Figure 74. Cliché de diffraction aux RX de ($S_R,1R,2R$)-**Z-121** et mise en évidence des liaisons hydrogène intra- (en vert) et intermoléculaires (en bleu)

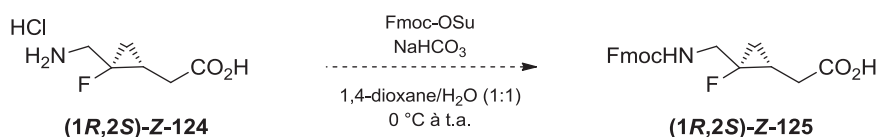
Les dérivés nitriles ($S_R,1R,2S$)-**Z-122** et ($S_R,1S,2R$)-**Z-122** sont obtenus par une réaction de Mitsunobu en présence de 2-hydroxy-2-méthylpropionitrile, de triphénylphosphine et de di-*tert*-butyl azodicarboxylate avec des rendements de 80% et 84% respectivement, permettant ainsi une homologation de la partie C-terminale (Schéma 129).



La suite de la synthèse du dipeptide Gly-Ψ[Z-FCp]-Gly a été effectuée sur le composé $(S_R, 1R, 2S)$ -**Z-122** seulement. La fonction nitrile est hydrolysée en conditions basiques par une solution d'hydroxyde de sodium à 35% au reflux du méthanol. L'acide carboxylique $(S_R, 1R, 2S)$ -**Z-123** est ainsi isolé avec un rendement de 29%. La copule chirale a ensuite été clivée par un traitement en milieu acide dans le méthanol et le dipeptide $(1R, 2S)$ -**Z-124** a été obtenu quantitativement (Schéma 130).



Ensuite, la fonction amine du dipeptide $(1R, 2S)$ -**Z-124** sera protégée par un groupement Fmoc dans les conditions de Schotten-Baumann afin d'accéder au composé $(1R, 2S)$ -**Z-125** (Schéma 131).



En conclusion, le pseudopeptide cyclopropanique fluoré Gly-Ψ[(1R, 2S)-Z-FCp]-Gly énantiomériquement pur a été synthétisé en 10 étapes. La synthèse de l'isomère Gly-Ψ[(1S, 2R)-Z-FCp]-Gly est quant à elle actuellement en cours.

III – Synthèse de pseudopeptides de type X_{aa} - Ψ [FCp]-Gly

La structure générale des analogues fluorés de dipeptides de type X_{aa} - Ψ [FCp]-Gly est représentée ci-après (Figure 75).

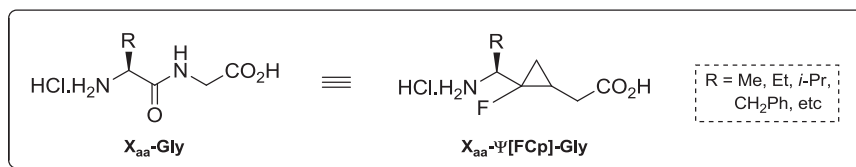


Figure 75. Structure des dipeptides X_{aa} -Gly et X_{aa} - Ψ [FCp]-Gly

III.1 – Première stratégie de synthèse

III.1.1 – Addition d'un organomagnésien sur la sulfinylimine (S_R)-(±)-Z-115

La sulfinylimine chirale (S_R)-(±)-Z-115 requise pour l'addition diastéréosélective d'organomagnésiens a été synthétisée selon la procédure décrite dans le paragraphe précédent (pages 162-165).

Pour nos premiers essais, nous avons envisagé d'introduire la chaîne latérale méthyle *via* l'addition du bromure de méthylmagnésium sur le précurseur (S_R)-(±)-Z-115 afin d'accéder au dipeptide Ala- Ψ [FCp]-Gly (Schéma 132).

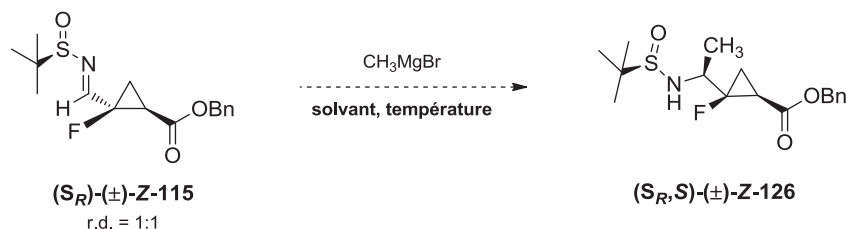


Schéma 132. Addition diastéréosélective de CH_3MgBr

Pour ce faire, différentes conditions opératoires répertoriées ci-après ont été appliquées (Tableau 19).

Entrée	Solvant	Température	Observations
1	Toluène	-78 °C	Pas de réaction
2		-40 °C	Faible conversion et dégradation
3		0 °C	Dégradation
4		t.a.	Dégradation
5	THF	-78 °C	Pas de réaction
6		0 °C	Dégradation
7		t.a.	Dégradation

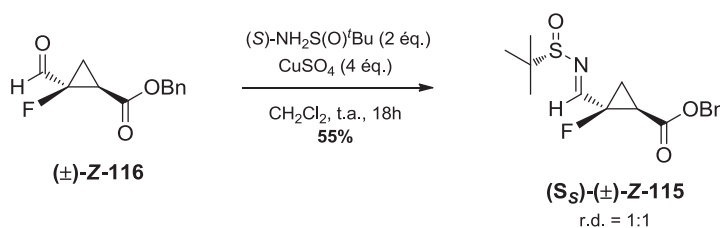
Tableau 19. Essais d'addition diastéréosélective de CH_3MgBr

Aucune des conditions mises en œuvre n'a conduit au composé cible (S_RS)-(\pm)-**Z-126**. À -78 °C, seul le produit de départ est présent (Entrées 1 et 5). Une faible conversion est observée lorsque la température du milieu réactionnel est de -40 °C (Entrée 2). Par ailleurs, une augmentation de la température à 0 °C (Entrées 3 et 6) ou à 25 °C (Entrées 4 et 7) provoque la dégradation du produit de départ (multitude de signaux en RMN ^{19}F). En effet, après purification des bruts réactionnels, la disparition du motif ester benzylique engendrée par l'addition de l'organomagnésien sur cette fonction est observée sur certains des produits isolés.

III.1.2 – Addition d'un organozincate sur la sulfinylimine (S_S)-(\pm)-**Z-115**

En parallèle, nous avons souhaité explorer l'addition d'organozinciques sur la sulfinylimine chirale (S_S)-(\pm)-**Z-115** afin d'obtenir le centre stéréogène de configuration *S* des acides aminés naturels. En effet, nous avons supposé que l'addition non désirée du nucléophile carboné sur l'ester benzylique ne devrait pas être observée, les organozincates étant des réactifs plus doux que les organomagnésiens.

Dans un premier temps, la sulfinylimine (S_S)-(\pm)-**Z-115** a été synthétisée à partir de l'aldéhyde (\pm)-**Z-116** et de la (*S*)-*tert*-butylsulfinamide avec un rendement de 55% (Schéma 133).

Schéma 133. Synthèse de la sulfinylimine (S_S)-(\pm)-**Z-115**

L'espèce organozincate est fraîchement préparée avant utilisation à température ambiante par addition d'un organomagnésien commercialement disponible sur une solution de diméthylzinc. L'addition sur l'imine (S_S)-(\pm)-**Z-115** est ensuite réalisée à -78 °C dans le THF (Schéma 134).

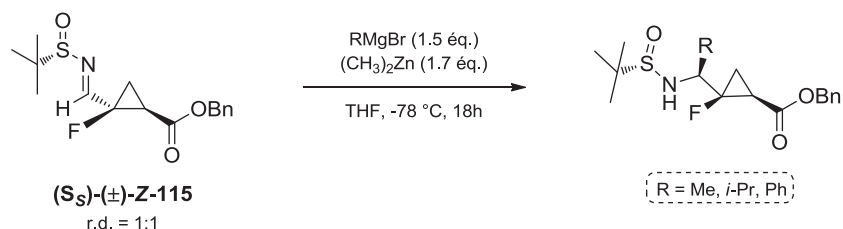


Schéma 134. Addition d'un organozincate sur la sulfinylimine (S_S)-(\pm)-**Z-115**

Trois différents organozincates ont été additionnés sur la sulfinylimine chirale (S_S)-(\pm)-**Z-115** afin d'introduire une chaîne méthyle, *iso*-propyle ou phényle. Malheureusement, comme précédemment, une multitude de pics en RMN du fluor a été observée montrant la faible stabilité du substrat (S_S)-(\pm)-**Z-115** dans ces conditions réactionnelles.

III.2 – Seconde stratégie de synthèse

Dans le but d'éviter l'addition du nucléophile carboné sur l'ester benzylique à un stade avancé de la synthèse, une seconde approche a été envisagée pour laquelle l'ester benzylique sera préalablement converti en alcool, puis protégé par un groupement silylé (Schéma 135).

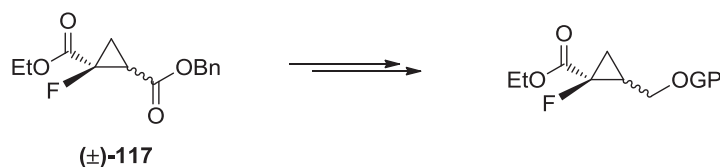


Schéma 135. Conversion de l'ester benzylique en alcool primaire protégé

De plus, nous avons fait le choix d'étudier l'addition de dérivés organozinciques sur une sulfinylimine chirale de configuration *S*. Cette stratégie a été mise en œuvre par Jonathan Cousin, ingénieur d'études travaillant au sein de notre équipe.

III.2.1 – Synthèse de la sulfinylimine chirale (S_S)-(\pm)-**Z-132**

Cette seconde approche débute par l'hydrogénation à pression atmosphérique du composé (\pm)-**117** en présence de palladium sur charbon afin d'obtenir l'acide carboxylique correspondant (\pm)-**127** avec un excellent rendement de 87%. Le motif acide carboxylique est ensuite réduit en fonction alcool *via*

la stratégie passant par un anhydride mixte et un rendement de 58% est obtenu pour l'obtention de l'intermédiaire (±)-128 (Schéma 136).

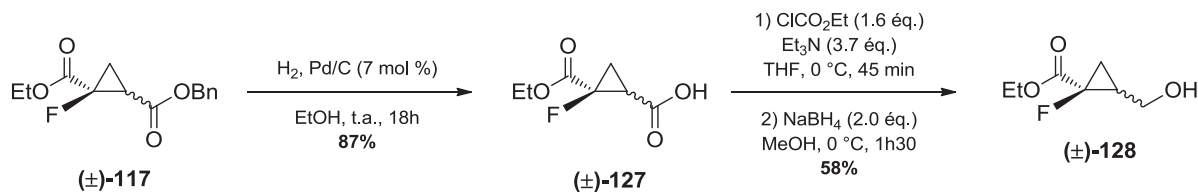


Schéma 136. Formation de l'intermédiaire (±)-128

L'unité alcool a ensuite été convertie en éther silylé au moyen de chlorure de triéthylsilyle et d'une base. Un premier essai a été réalisé en employant comme base la DMAP en présence d'une quantité catalytique d'imidazole. Le composé protégé (±)-129 a été obtenu avec un rendement de 53%. Un second essai pour lequel la DMAP a été remplacée par la triéthylamine a conduit à une nette amélioration car le produit attendu (±)-129 a été obtenu avec un rendement de 84% (Schéma 137).

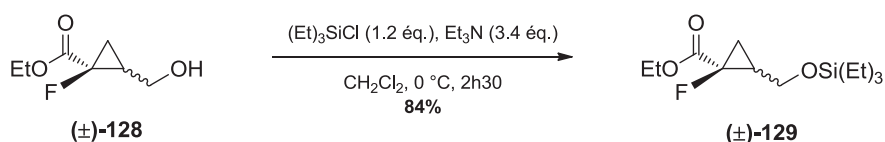


Schéma 137. Protection de la fonction alcool par un groupement silylé

L'étape suivante est la conversion de l'ester éthylique en alcool correspondant (±)-130 par le borohydrure de lithium (Schéma 138). Plusieurs essais récapitulés dans le tableau ci-après ont dû être réalisés afin d'obtenir des conditions réactionnelles optimales (Tableau 20).

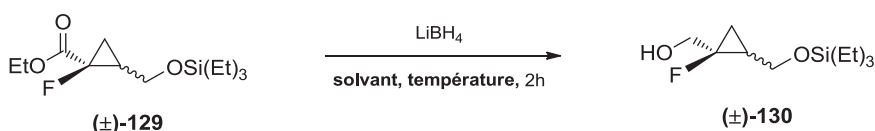


Schéma 138. Réduction de l'ester éthylique du composé (±)-129

Entrée	Réducteur	Solvant	Température	Résultat
1	LiBH ₄ (2.5 éq.)	Et ₂ O	0 °C à t.a.	Pas de réaction
2	LiBH ₄ (2.5 éq.)	THF	0 °C à t.a., ou reflux	Pas de réaction
3	LiBH ₄ (2.5 éq.)	THF ^a	0 °C à reflux	76%
4	LiBH ₄ (3.5 éq.)	THF/MeOH (99:1)	0 °C à t.a.	98%

^a Ajout de quelques gouttes de méthanol pendant le reflux

Tableau 20. Optimisation de la réduction de l'ester éthylique

Tout d'abord, aucune réaction n'a été observée lors du premier essai réalisé dans l'éther diéthylique (Entrée 1). L'emploi de THF n'a pas conduit à plus de résultats, que ce soit à température ambiante ou à reflux (Entrée 2). Cependant, nous avons observé que l'ajout de quelques gouttes de méthanol dans le milieu réactionnel amorçait la réduction de l'ester éthylique permettant d'isoler l'attendu (\pm)-**130** avec un rendement de 76% (Entrée 3). Nous avons donc réalisé une nouvelle fois la réaction dans un mélange THF/MeOH (99:1) à température ambiante, tout en augmentant le nombre d'équivalents de réducteur, et un excellent rendement de 98% a été obtenu (Entrée 4).

À cette étape, les deux diastéréoisomères *Z* et *E* sont séparables par chromatographie sur colonne de silice et la suite de la synthèse a été réalisée sur l'isomère (\pm)-**Z-130**.

De nouvelles difficultés ont été rencontrées lors de l'oxydation de l'alcool primaire (\pm)-**Z-130** en aldéhyde (\pm)-**Z-131** (Schéma 139) et divers oxydants ont été testés (Tableau 21).

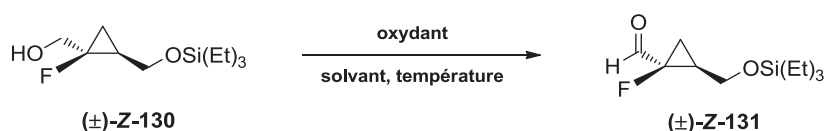


Schéma 139. Oxydation de l'alcool (\pm)-**Z-130**

Entrée	Oxydant	Solvant	Température	Résultat
1	IBX	AcOEt	reflux	Dégradation
2	IBX	DMSO	t.a	Dégradation
3	(COCl) ₂ , DMSO	CH ₂ Cl ₂	0 °C à reflux	Dégradation
4	PCC	CH ₂ Cl ₂	0 °C à t.a.	Dégradation
5	TPAP, NMO	CH ₂ Cl ₂	0 °C à t.a.	55%

Tableau 21. Essais d'oxydation de l'alcool (\pm)-**Z-130**

L'oxydation en présence d'IBX dans l'AcOEt à reflux ou dans le DMSO à température ambiante conduit à une dégradation car plusieurs pics sont détectés en RMN ¹⁹F (Entrées 1 et 2). Une oxydation dans les conditions de Swern (Entrée 3) ou *via* l'utilisation de PCC (Entrée 4) mènent également à une dégradation du produit de départ. En revanche, l'emploi de TPAP associé à la NMO permet d'obtenir l'aldéhyde souhaité (\pm)-**Z-131** avec un rendement brut de 55% (Entrée 5). L'aldéhyde est engagé dans l'étape suivante sans purification car une dégradation du composé sur gel de silice a été observée.

Enfin, la condensation de la copule chirale d'Ellman de configuration *S* a été entreprise pour fournir la sulfinylimine chirale (*S_S*)-(±)-**Z-132** sous la forme de deux diastéréoisomères (r.d. = 1:1 déterminé par RMN ¹⁹F) avec un faible rendement de 23% (Schéma 140).

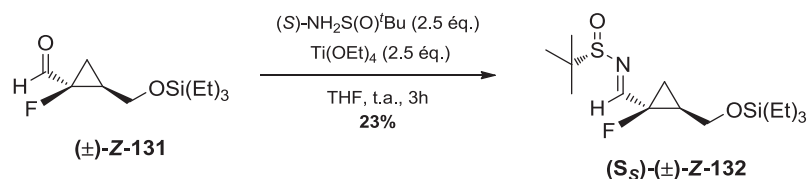


Schéma 140. Formation de la sulfinylimine chirale (*S_S*)-(±)-Z-132

Il est important de noter que faute de temps, nous n'avons pu optimiser les faibles rendements obtenus lors des étapes d'oxydation de l'alcool (±)-**Z-130** et de condensation de l'auxiliaire chirale d'Ellman. De même, il serait intéressant de protéger la fonction alcool primaire par un autre groupement silylé tel le *tert*-butylchlorodiphénylsilane (TBDPS-Cl), plus résistant en conditions oxydantes que le triéthylsilane.

III.2.2 – Addition d'organozincates

Un triorganozincate, préparé à partir de bromure de méthylmagnésium et d'une solution de diméthylzinc, a ensuite été additionné à basse température sur l'imine chirale (*S_S*)-(±)-**Z-132** avec un rendement de 66% (Schéma 141).

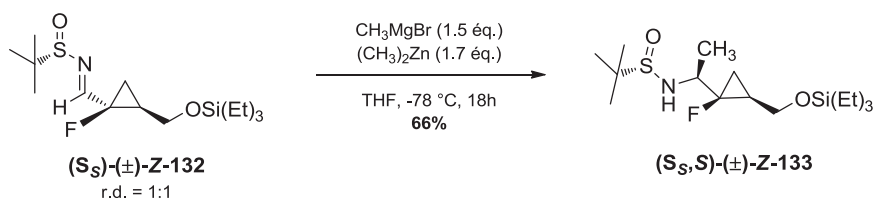


Schéma 141. Addition d'un organozincate sur la sulfinylimine (*S_S*)-(±)-Z-132

Cette stratégie s'est avérée plus efficace que l'addition d'organomagnésiens car l'introduction du groupement méthyle a conduit à la formation de trois produits dont deux majoritaires (détecté en RMN ¹⁹F) (Figure 76). Notons que l'obtention de deux isomères est attendue en raison de l'existence de l'imine (*S_S*)-(±)-**Z-132** sous la forme de deux diastéréoisomères (r.d. = 1:1).

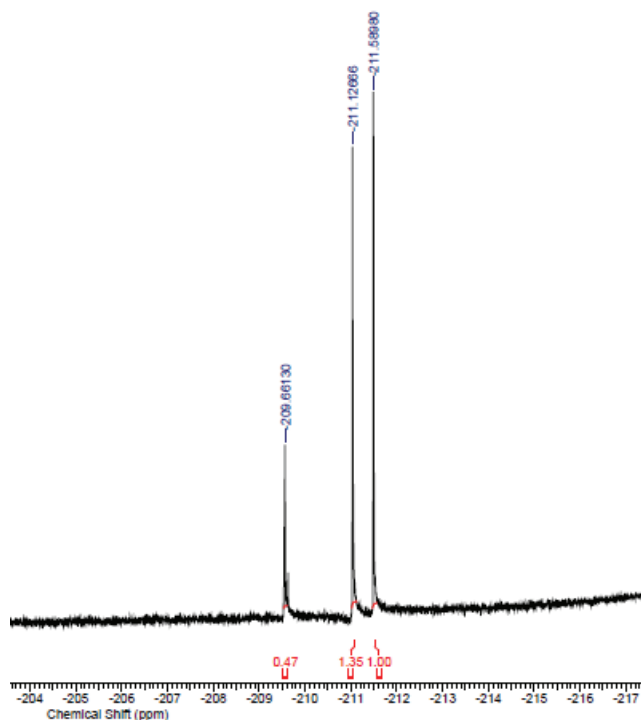


Figure 76. Spectre RMN ^{19}F de l'addition d'un organozincate sur la sulfinylimine (S_S) -(\pm)-**Z-132**

Les isomères obtenus lors de l'addition de l'organozincate n'ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice. La déprotection de l'alcool a donc été réalisée à partir du mélange obtenu en présence de fluorure de tétra-*n*-butylammonium avec un rendement de 51% (Schéma 142). À cette étape, les diastéréoisomères ont pu être séparés lors d'une purification sur colonne de silice pour conduire aux deux isomères (S_S,S) -**Z-134a** et (S_S,S) -**Z-134b**.

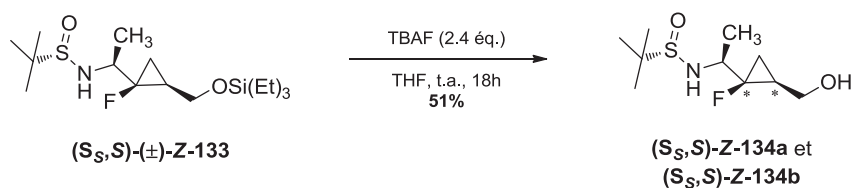


Schéma 142. Déprotection de l'alcool silylé

Le composé (S_S,S) -**Z-134a** a été obtenu avec une excellente diastéréosélectivité car un seul pic est détecté en RMN ^{19}F . En revanche, le produit (S_S,S) -**Z-134b** est isolé sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères, montrant une diastéréosélectivité modérée pour l'un des deux isomères de l'imine (S_S) -(\pm)-**Z-132** lors de l'étape d'addition nucléophile (r.d. = 74:26 déterminé par RMN ^{19}F).

Par la suite, l'aménagement fonctionnel de la fonction alcool des produits (S,S)-**Z-134a** et (S,S)-**Z-134b**, suivi du clivage de la copule chirale en conditions acides, permettront d'accéder aux deux isomères du pseudopeptide Ala- Ψ [Z-FCp]-Gly sous leur forme énantiopure (Schéma 143).

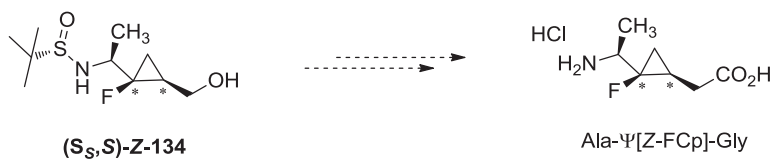


Schéma 143. Accès au pseudopeptide fluoré Ala- Ψ [Z-FCp]-Gly

En conclusion de cette étude, il a été démontré que le groupement méthyle pouvait être introduit par l'addition de triméthylzincate sur la sulfinylimine (S_S)-(\pm)-**Z-132** avec une diastéréosélectivité intéressante. D'autres groupements pourront être introduits par la suite *via* cette méthodologie pour accéder à de nouveaux pseudodipeptides à motif cyclopropanique fluoré.

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

A – Conclusion générale

Au cours de ces dernières années, le laboratoire a cherché à développer une voie d'accès générale et efficace aux cyclopropanes monosubstitués par un atome de fluor. En effet, compte tenu des propriétés remarquables de ces deux entités, l'incorporation d'un cyclopropane fluoré dans des structures à visée thérapeutique telles des peptidomimétiques pourrait résoudre les inconvénients que posent généralement ces principes actifs, à savoir leur faible stabilité métabolique et par conséquent leur médiocre biodisponibilité.

✓ Synthèse d'acides aminés cyclopropaniques fluorés - Conception de peptidomimétiques

Nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la conception de cyclopropylaminoacides monofluorés à partir du synthon (\pm) -**17**, obtenu suite aux travaux précédemment réalisés au laboratoire.⁵² Des voies de synthèses racémiques efficaces et originales nous ont permis d'obtenir 7 analogues cyclopropaniques fluorés de 4 acides aminés naturels : la méthionine, la leucine, la lysine et l'arginine (Figure 77).

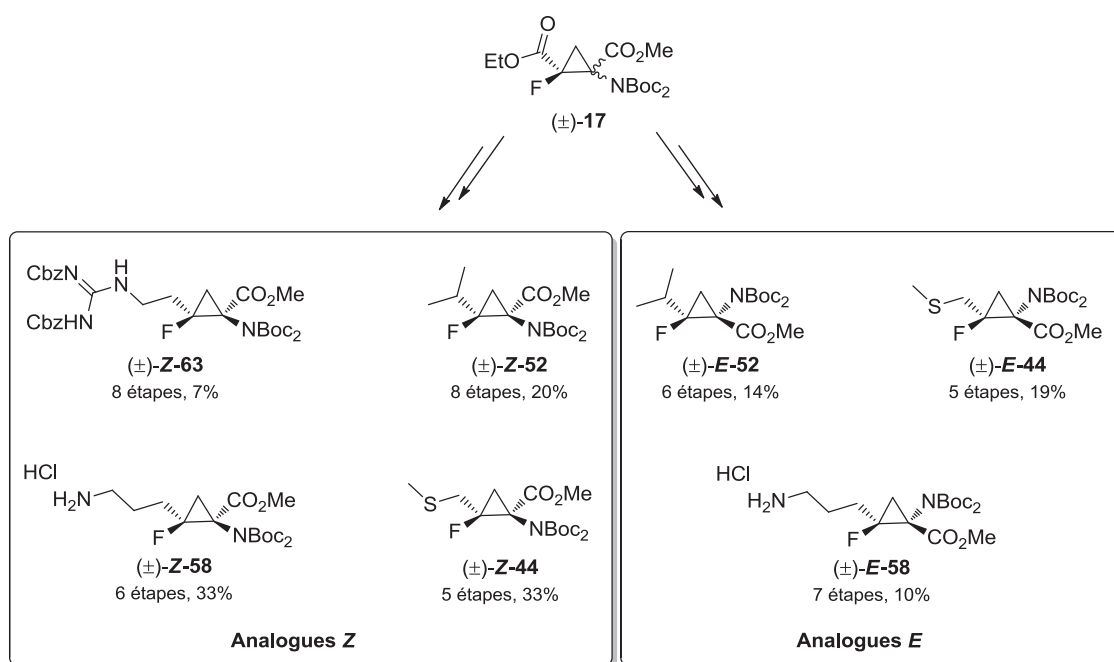


Figure 77. Analogues cyclopropaniques fluorés d'acides aminés naturels

L'analogue contraint de la leucine énantiomériquement pur a ensuite été synthétisé grâce à l'application d'une méthodologie diastéréosélective de cyclopropanation élaborée au laboratoire.¹¹⁴ Cette réaction s'est basée sur l'addition d'un carbénoïde de zinc fluoré chiral sur l'accepteur de Michael **16** (Schéma 144) et permet d'éluder les étapes fastidieuses de dédoublement racémique ou de séparation par chromatographie chirale requises dans le cas de mélanges racémiques.

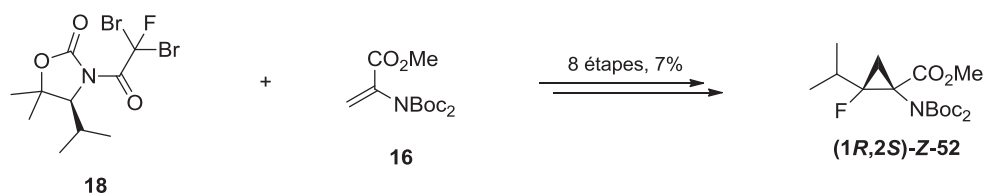


Schéma 144. Synthèse du composé (1R,2S)-Z-52

Suite à ces résultats, il nous paraissait intéressant d'appliquer nos aminoacides fluorés contraints à la synthèse de peptidomimétiques. À cette fin, le tripeptide Cbz-Ala-[(Z-F-cyclo)-Leu]-Ala-OMe **Z-78** a été obtenu par une synthèse peptidique en solution, et une synthèse automatisée sur support solide nous a conduit au tétrapeptide Phe-[(Z-F-cyclo)-Met]Arg-Phe-NH₂ **Z-80** (Figure 78).

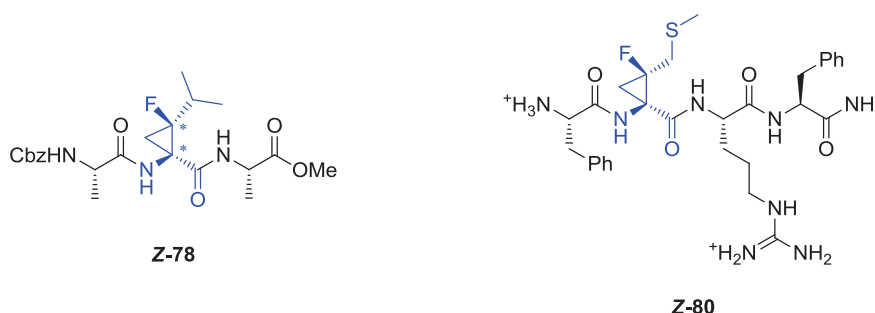


Figure 78. Structure de deux peptidomimétiques incorporant un aminoacide cyclopropanique fluoré

✓ Synthèse d'analogues fluorés d'inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A

Par la suite, nous avons valorisé nos cyclopropylaminoacides fluorés en synthétisant l'analogue fluoré d'un building block clé impliqué dans la synthèse du Vaniprévir, inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A développé par Merck (Figure 79). Cela a permis de montrer la potentialité de ces synthons pour la conception d'analogues fluorés de molécules biologiquement actives.

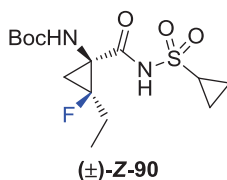
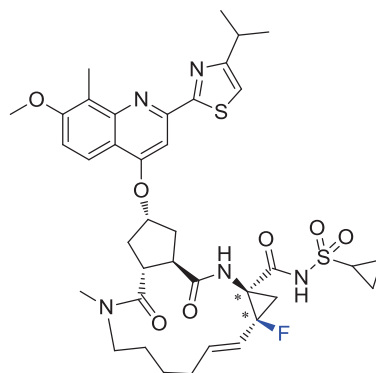


Figure 79. Structure de l'analogue fluoré d'un building block du Vaniprévir

L'analogue fluoré du TMC 435, inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A élaboré par Johnson&Johnson, a également été synthétisé. Cette synthèse multi-étapes nous a permis d'évaluer le comportement de notre synthon fluoré dans différentes conditions réactionnelles. La conception des deux diastéréoisomères de l'analogue fluoré, possédant une double liaison macrocyclique de

configuration *E*, a été menée à son terme (Figure 80). Ceux-ci ont ensuite été confiés aux laboratoires Janssen afin de déterminer l'influence de l'atome de fluor sur l'activité biologique de l'inhibiteur grâce à la réalisation de tests biologiques. L'effet d'une double liaison macrocyclique de stéréochimie *E*, substituant la double liaison *Z* rencontrée habituellement dans la structure des inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A, pourra également être évalué. Nous sommes actuellement en attente des résultats de ces tests.

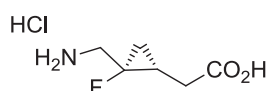


(7*R*,9*S*)-98 et (7*S*,9*R*)-98

Figure 80. Structure des deux diastéréoisomères de l'analogue fluoré du TMC 435

✓ Le cyclopropane monofluoré, isostère de la liaison peptidique

Enfin, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle les monofluorocyclopropanes pouvaient être considérés comme de bons isostères de la liaison amide. De ce fait, une voie de synthèse originale a été développée pour fournir le pseudopeptide fluoré Gly-Ψ[(1*R*,2*S*)-*Z*-FCp]-Gly. Il est important de noter que les diastéréoisomères obtenus au cours de la synthèse ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice permettant ainsi l'obtention du dipeptide sous ses formes énantiopures (Figure 81).



(1*R*,2*S*)-*Z*-124

Figure 81. Structure du dipeptide Gly-Ψ[(1*R*,2*S*)-*Z*-FCp]-Gly

Parallèlement, une nouvelle méthodologie basée sur une étape d'addition nucléophile diastéréosélective en présence de la copule d'Ellman a été proposée pour conduire à des pseudopeptides originaux de type X_{aa}-Ψ[FCp]-Gly.

La synthèse asymétrique du dipeptide Ala-Ψ[Z-FCp]-Gly est actuellement en cours. L'addition de triméthylzincate sur la sulfinylimine chirale (S_S)-(\pm)-**Z-132** a conduit à la formation des deux isomères du produit attendu. Cette stratégie mise au point dans le but de contrôler la stéréochimie du centre asymétrique créé du côté *N*-terminal s'est avérée efficace. En effet, après déprotection de la fonction alcool, l'un des isomères a été isolé avec une diastéréosélectivité totale et le second a été obtenu avec un ratio diastéréoisomérique de 74:26 (Schéma 145). La configuration absolue du cyclopropane semble donc avoir une influence sur la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile.

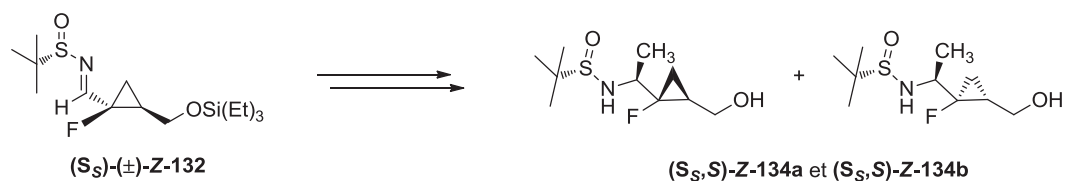


Schéma 145.

B - Perspectives

Concernant la suite de ce projet, plusieurs perspectives peuvent être envisagées.

✓ **Synthèse d'acides aminés cyclopropaniques fluorés – Conception de peptidomimétiques**

- **Extension de la synthèse d'analogues cyclopropaniques fluorés d'acides aminés naturels**

La librairie d'acides aminés cyclopropaniques fluorés pourrait être étoffée par le développement de nouvelles voies de synthèse originales permettant d'accéder à d'autres analogues d'acides aminés naturels tels que la phénylalanine, la tyrosine ou encore l'histidine (Figure 82).

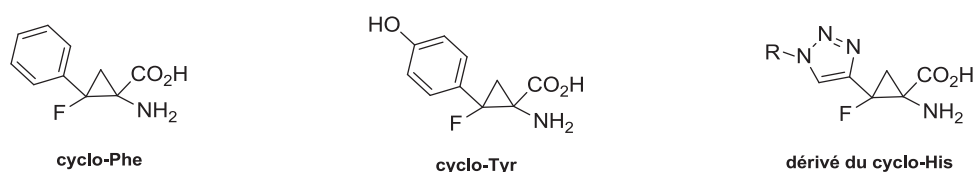


Figure 82. Structure d'analogues d'acides aminés naturels

L'accès à ces composés a été étudié lors du projet d'étude de Bruno Commare (élève ingénieur INSA de 4^{ème} année) grâce au développement du cyclopropane acétylénique (±)-**Z-135**. Ce dernier est obtenu *via* la réaction de Ohira-Bestmann avec un rendement de 48% à partir du synthon (±)-**Z-47** et du réactif de Bestmann **136** (Schéma 146).²⁴²

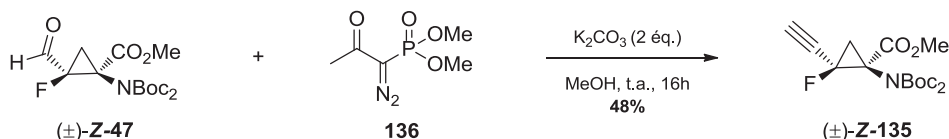


Schéma 146. Réaction de Ohira-Bestmann

Une réaction de Click Chemistry a ensuite été mise au point afin d'accéder au noyau triazolique du composé (±)-**Z-137** avec un rendement de 84%. Une étape de débenzylation devrait ensuite permettre de fournir le dérivé de l'analogue de l'histidine (±)-**Z-138** (Schéma 147).

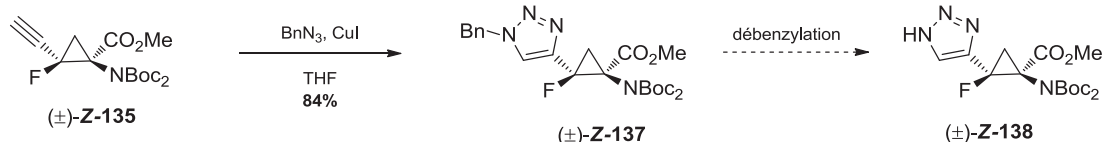


Schéma 147. Réaction de Click Chemistry

²⁴² J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, 24, 4266-4268

Quant aux analogues de la phénylalanine et de la tyrosine, ils pourraient être issus d'une cycloaddition de type [2+2+2] à partir de la triple liaison du synthon (\pm)-**Z-135** (Schéma 148).

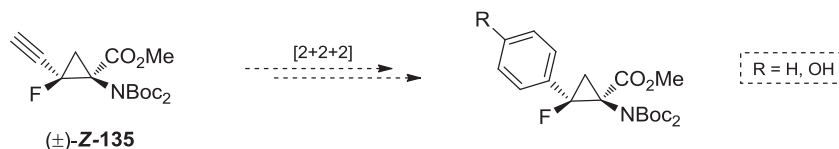


Schéma 148. Accès aux analogues de la phénylalanine ou de la tyrosine

- **Étude conformationnelle par RMN de peptidomimétiques incorporant un aminoacide cyclopropanique fluoré**

Prochainement, l'influence de la présence d'un cyclopropane fluoré sur la chaîne latérale de l'analogue de la méthionine sera étudiée par le service d'analyse de l'UMR 6014 grâce à une étude conformationnelle par RMN. Cette collaboration aura pour but d'évaluer l'impact d'une telle modification de la chaîne latérale sur la structure secondaire de peptidomimétiques.

Le peptidomimétique **Z-80** que nous souhaitons étudier s'inspire des travaux de Burgess.¹⁹⁹ Malheureusement, suite à la dégradation de ce térapeptide lors des essais de séparation des deux diastéréoisomères obtenus au cours de la synthèse, l'étude conformationnelle n'a pu être réalisée avant la rédaction de ce manuscrit. Sa resynthèse est actuellement en cours.

- **Fluorocyclopropanes d'intérêt industriel**

La synthèse du building block (\pm)-**Z-83** dérivé de l'analogue de l'arginine devra être menée à son terme dans le cadre de la collaboration avec les laboratoires Janssen. Faute de temps et n'ayant plus de produit intermédiaire (\pm)-**Z-85** à notre disposition, nous n'avons pu poursuivre cette synthèse. Les étapes restantes que nous avons envisagées sont l'hydrolyse de la fonction nitrile du synthon (\pm)-**Z-85** ainsi que le clivage du groupement protecteur Boc en conditions acides. Ensuite, la protection de la fonction amine du composé (\pm)-**Z-84** par un groupement Fmoc, suivie de la réduction de l'unité nitro en amine correspondante et d'une étape de guanidilation devraient nous permettre d'accéder au composé désiré (Schéma 150).

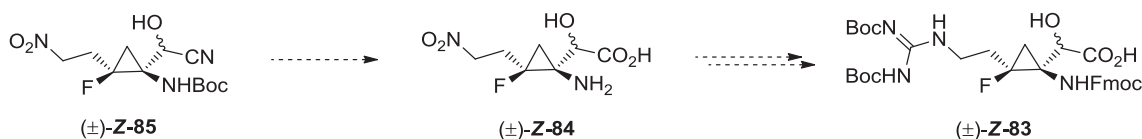


Schéma 149.

Bien que le composé cible n'ait été obtenu, ce projet nous a néanmoins permis d'étudier la réactivité de l'acide carboxylique de la fonction aminoacide.

- **Synthèse de tétrahydrofuranes ou de cyclopentanes fluorés**

L'ouverture non souhaitée du cyclopropane vinylique (\pm)-**Z-51** en présence de palladium pourra être exploitée (cf. paragraphe I.3 page 96). En effet, le développement d'une nouvelle méthodologie d'ouverture métallocatalysée de ces cyclopropanes en présence d'un dipolarophile pourrait conduire à des tétrahydrofuranes ou des cyclopentanes fluorés hautement fonctionnalisés *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire (Schéma 150).

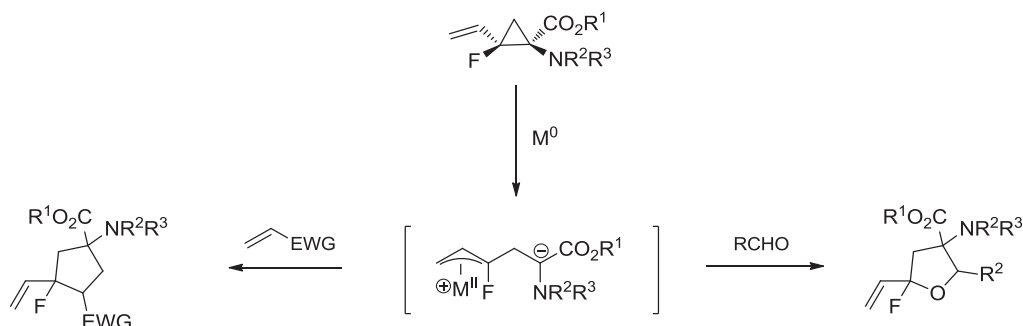


Schéma 150. Ouverture métallocatalysée de cyclopropanes vinyliques

✓ **Synthèse d'analogues fluorés d'inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A**

L'accès à l'analogue fluoré exact du TMC 435 possédant une double liaison de stéréochimie Z devra être étudié. L'obtention de cet analogue permettra d'évaluer exclusivement l'effet de l'atome de fluor sur l'activité biologique du composé. En effet, l'étude de docking a montré que la présence d'une double liaison E entraînait une modification de la conformation du lien macrocyclique, pouvant perturber l'affinité du substrat pour son récepteur.

✓ **Le cyclopropane monofluoré, isostère de la liaison peptidique**

- **Étude des propriétés physico-chimiques du dipeptide Gly-Ψ[FCp]-Gly**

Afin de prouver l'efficacité du remplacement du lien peptidique par un cyclopropane fluoré, l'étude des propriétés du dipeptide Gly-Ψ[FCp]-Gly sera prochainement réalisée par le Dr. Gaël Coadou, maître de conférences de l'équipe de Chimie Organique et Biologie Structurale du laboratoire COBRA (UMR 6014). Différentes caractéristiques (pKa, moment dipolaire, encombrement stérique...) seront

déterminées et comparées au dipeptide Gly-Gly ainsi qu'au pseudopeptide fluoré Gly- Ψ [CF=C]-Gly synthétisé par notre groupe lors de la thèse du Dr. Camille Pierry (Figure 83).

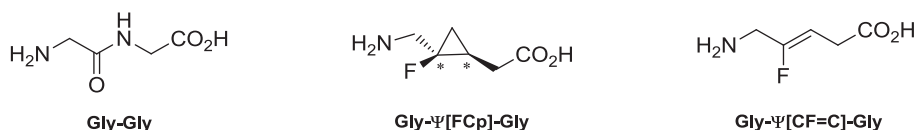


Figure 83. Structure de Gly-Gly et de deux pseudopeptides fluorés

Outre la caractérisation de ces propriétés, une étude conformationnelle pourra également être effectuée afin d'estimer l'impact du cyclopropane fluoré sur la structure secondaire d'un peptidomimétique lorsque celui-ci est employé comme isostère de la liaison amide.

- **Synthèse de pseudopeptides X_{aa} - Ψ [FCp]-Gly**

Enfin, l'étude de l'addition diastérosélective de composés organométalliques sur la copule chirale d'Ellman sera poursuivie. La seconde stratégie a montré des résultats très encourageants et devrait permettre d'obtenir divers dipeptides de type X_{aa} - Ψ [FCp]-Gly *via* l'addition de divers groupements (éthyle, phényle, iso-propyle, benzyle...) (Figure 84).

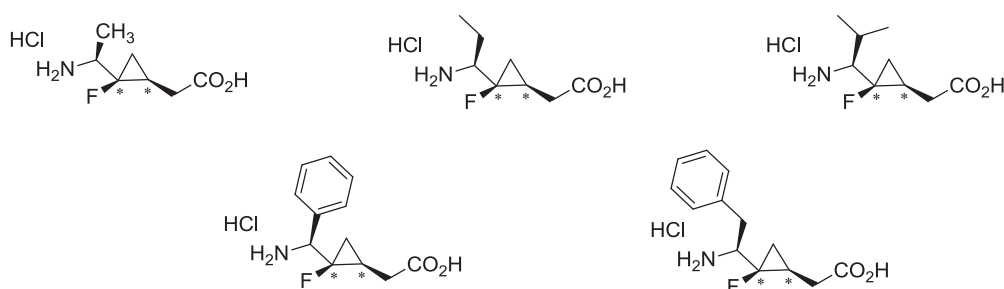


Figure 84. Structure de divers pseudopeptides fluorés

La stéréochimie du centre stéréogène créé devra également être déterminée dans le but d'établir la face de l'imine attaquée préférentiellement lors de l'addition de l'organométallique. Cela nous permettra de confirmer l'état de transition ouvert proposé par Plobeck et Powell dans le cas des organozincates.²⁴⁰

Il sera ensuite intéressant d'incorporer ces dipeptides fluorés au sein de peptides biologiquement actifs possédant un enchaînement X_{aa} -Gly. Des études de relations structure-activité ainsi que l'évaluation de la stabilité métabolique de ce nouvel isostère de la liaison peptidique pourront ainsi être envisagées.

EXPERIMENTAL PART

General experimental

- All reactions were conducted in oven-dried glassware under an Argon atmosphere. All moisture-sensitive reactants were handled under an Argon atmosphere.
- Low temperature experiments were carried out by cooling down the flasks with an acetone bath frozen by dry-ice. The flasks were equipped with septum caps.
- All commercial solvents were distilled prior to use: THF and Et₂O were distilled over sodium/benzophenone under a Nitrogen atmosphere, CH₂Cl₂ over CaH₂ and toluene over sodium and CaH₂.
- Thin-layer chromatography (TLC) were performed on Merck 60F-250 silica gel plates, using UV light as a visualizing agent and ethanolic solution of phosphomolybdic acid and heat as developing agents.
Flash column chromatography purifications were carried out using silica gel columns (particules size: 0.040-0.063 mm or 0.070-0.200 mm) or automated equipment with pre-packed silica cartridges).
- ¹H NMR, ¹³C NMR, and ¹⁹F NMR were recorded at 300.1, 75.4 and 282.4 MHz respectively on a Bruker DXP 300.
Abbreviations used for peak multiplicity are s: singulet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet, bs: broad singulet. *J* was used to indicate coupling constants in Hertz.
- Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 (λ = 589 nm, 20 °C, concentrations used in cg.mL⁻¹).
- IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 500 FT-IR spectrometer. Absorption bands are reported in cm⁻¹.
- Electrospray ionization (ESI) and mass spectrometry (MS) experiments were performed on a Bruker-Esquire mass spectrometer.
- High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Waters LCT Premier.
- Elemental analyses were performed on a CE Instruments EA 110 CHNS-O instrument.

CHAPTER 1

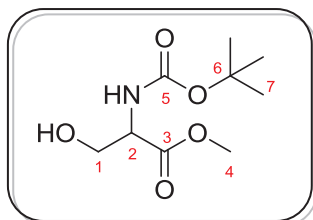
Synthesis of fluorinated cyclopropyl amino acids

Application to the synthesis of peptidomimetics

Racemic synthesis of fluorinated cyclopropyl amino acid analogs

Synthesis of starting materials 16 and 62

Methyl 2-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-3-hydroxypropanoate (16a)



Formula: C₉H₁₇NO₅

MW: 219.24 g.mol⁻¹

Yield: 97%

R_f = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Yellow oil

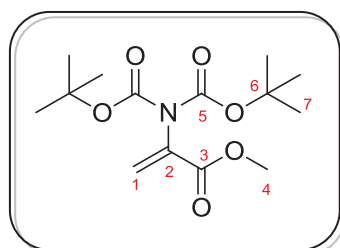
In a 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, serine methyl ester hydrochloride (4.40 g, 28.3 mmol, 1 equiv.) was added in CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting suspension was cooled to 0 °C and triethylamine (8.39 mL, 62.2 mmol, 2.2 equiv.) was added, followed by a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (6.79 g, 31.1 mmol, 1.1 equiv.) in CH₂Cl₂ (20 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. Upon completion, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. Subsequently, the residue was taken up in EtOAc (25 mL), washed with a 1M KHSO₄ aqueous solution (2x20 mL), a 1M NaHCO₃ aqueous solution (20 mL) and brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the desired product **16a** as a yellow oil (6.02 g, **97%**). No further purification was needed.

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.49 (s, 1H, OH), 4.38 (m, 1H, CH-2), 3.96 (dd, 1H, *J*_{HH} = 3.8, 11.2 Hz, CH₂-1), 3.89 (dd, 1H, *J*_{HH} = 3.6, 11.2 Hz, CH₂-1), 3.78 (s, 3H, CH₃-4), 2.50 (bs, 1H, NH), 1.44 (s, 9H, CH₃-7).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 171.7 (C-3), 156.1 (C-5), 80.7 (C-6), 63.8 (C-1), 56.0 (C-2), 53.0 (C-4), 28.6 (3C-7).

IR (neat): 3390, 2978, 1744, 1697, 1514, 1368, 1165 cm⁻¹.

Methyl 2-((*N,N*-Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)acrylate (16)



Formula: C₁₄H₂₃NO₆

MW: 301.34 g.mol⁻¹

Yield: 98%

R_f = 0.45 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

White solid

mp = 65-67 °C

In a 500 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **16a** (36.6 g, 166.9 mmol, 1 equiv.) was dissolved in acetonitrile (160 mL). The solution was cooled to 0 °C and DMAP (4.08 g, 33.4 mmol, 20 mol %) was added, followed by di-*tert*-butyl dicarbonate (80.1 g, 367.2 mmol, 2 equiv.) portionwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 min. Then, the solution was heated at 60 °C and stirred until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was taken up in EtOAc (100 mL), washed with a 1M KHSO₄ aqueous solution (2x100 mL), a 1M NaHCO₃ aqueous solution (100 mL) and brine (100 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude oil was stored at -20 °C for 20 hours to afford the desired product as a white solid (48.8 g, **97%**). No further purification was needed.

Note: On large scale synthesis, first portions of di-*tert*-butyl dicarbonate have to be added very slowly because of large quantities of CO₂ formed.

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 6.35 (s, 1H, CH₂-**1**), 5.65 (s, 1H, CH₂-**1**), 3.79 (s, 3H, CH₃-**4**), 1.47 (s, 9H, CH₃-**7**), 1.45 (s, 9H, CH₃-**7**).

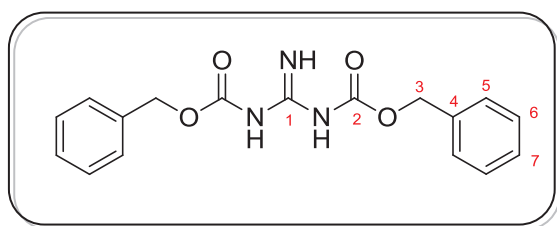
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 164.3 (C-**3**), 150.9 (2C-**5**), 136.4 (C-**2**), 125.0 (C-**1**), 83.5 (2C-**6**), 52.7 (C-**4**), 28.2 (6C-**7**).

MS (ESI positive mode): *m/z* 302.57 [M+H]⁺.

IR (neat): 2980, 1798, 1735, 1456, 1372, 1278, 1118, 816 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₄H₂₃NO₆: C, 55.80; H, 7.69; N, 4.65; **found:** C, 55.87; H, 7.47; N, 4.68.

***N,N'*-Di-Cbz-Guanidine (62a)**



Formula: C₁₇H₁₇N₃O₄

MW: 327.33 g.mol⁻¹

Yield: 70%

R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White crystals

mp = 154-156 °C

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, guanidine hydrochloride (500.0 mg, 5.24 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL). Then, a solution of sodium hydroxide (1.05 g, 26.2 mmol, 5 equiv.) in water (5 mL) was added and the reaction mixture was cooled to 0°C. Benzyloxycarbonyl chloride (2.24 mL, 15.72 mmol, 3 equiv.) was added dropwise over a period of 30 min *via* a syringe pump. After the addition was completed, the resulting

suspension was stirred for 20 hours at 0°C. Then, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude solid was recrystallized from MeOH to afford white crystals (1.20 g, **70%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 10.88 (bs, 1H, NH), 8.58 (bs, 2H, 2NH), 7.38 (m, 10H, 4CH-5, 4CH-6, 2CH-7), 5.10 (s, 4H, 2CH₂-3).

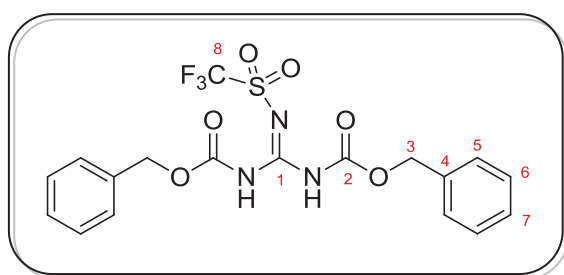
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 159.2 (2C-2), 142.2 (C-1), 135.7 (2C-4), 128.5-128.0 (4C-5, 4C-6, 2C-7), 67.3 (2C-3).

MS (ESI positive mode): *m/z* 328.13 [M+H]⁺.

IR (neat): 3394, 3231, 1734, 1618, 1538, 1382, 1265, 1209, 751, 696, 662, 579, 469 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₇H₁₇N₃O₄: C, 62.38; H, 5.23; N, 12.84; **found:** C, 61.96; H, 5.32; N, 12.75.

N,N'-Di-Cbz-N''-trifluoromethanesulfonyl guanidine (62)



Formula: C₁₈H₁₆F₃N₃O₆S

MW: 459.40 g.mol⁻¹

Yield: 49%

R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Colorless oil

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **62a** (200.0 mg, 0.61 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous chlorobenzene (6 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and sodium hydride (29.3 mg, 1.22 mmol, 2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour and cooled to -45 °C. Then, triflic anhydride (0.103 mL, 0.61 mmol, 1 equiv.) was added slowly. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in a mixture of EtOAc (15 mL) and a 1M NaHSO₄ aqueous solution (6 mL). The layers were separated, the organic layer was washed with water (6 mL) and brine (6 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product **62** as a colorless oil (137.3 mg, **49%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 10.15 (bs, 2H, 2NH), 7.39 (m, 10H, 4CH-5, 4CH-6, 2CH-7), 5.25 (s, 4H, 2CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 153.7 (2C-2), 150.2 (C-1), 133.7 (2C-4), 129.1-128.7 (4C-5, 4C-6, 2C-7), 119.3 (d, *J*_{CF} = 320.0 Hz, C-8), 69.4 (2C-3).

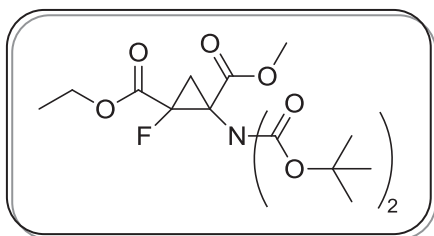
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -78.6 (s).

IR (neat): 3401, 1792, 1734, 1623, 1553, 1342, 1190, 1134, 811, 752, 700, 691, 472 cm⁻¹.

MS (ESI positive mode): *m/z* 482.07 [M+Na]⁺; 940.67 [2M+Na]⁺.

Synthesis of the key building-block (±)-40

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-ethoxycarbonyl-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-17)



Formula: C₁₈H₂₈FNO₈

MW: 405.42 g.mol⁻¹

Yield: 93%

R_f = 0.51 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Yellow oil

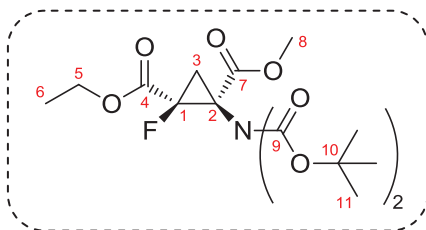
Lithium chloride (10.6 g, 0.25 mol, 2.5 equiv.) and zinc (16.4 g, 0.25 mol, 2.5 equiv.) were placed into a 1 L round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, dried at 170 °C (10⁻¹ mbar) for 60 min and then flushed with Argon. Subsequently, THF (400 mL), DMSO (0.8 mL) and TMSCl (1.6 mL) were added and the mixture was stirred vigorously at 50 °C for 15 min. Then, 10 drops of ethyl dibromofluoroacetate were added, the mixture was immediately cooled to -5 °C and **16** (30.1 g, 0.1 mol, 1 equiv.) previously dissolved in THF (50 mL) was added. Finally, ethyl dibromofluoroacetate (22.3 mL, 0.16 mol, 1.6 equiv.) was added dropwise over 30 min *via* a syringe pump and the resulting mixture was stirred for an additional 10 min at -5 °C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was poured into a solution of EtOAc/water (2:1) (600 mL) and stirred vigorously. Then, the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford (±)-**17** as a pale yellow oil (37.7 g, **93%**) as a mixture of *Z* and *E* diastereoisomers (d.r. = 59:41 by ¹⁹F NMR).

MS (ESI positive mode): *m/z* 428.20 [M+Na]⁺; 833.20 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3445, 1799, 1748, 1371, 1278, 1255, 1159, 1122, 1101, 1027, 855, 785 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for $C_{18}H_{28}FNO_8$: C, 53.33; H, 6.96; N, 3.45; **found**: C, 52.95; H, 6.64; N, 3.71.

• **MAJOR ISOMER ((±)-Z-17):**

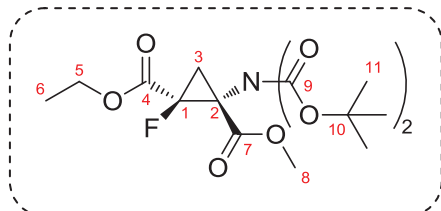


1H NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$): δ 4.22 (q, 2H, J_{HH} = 7.1 Hz, CH_2 -5), 3.66 (s, 3H, CH_3 -8), 2.55 (dd, 1H, J_{HH} = 9.0 Hz, J_{HF} = 15.9 Hz, CH_2 -3), 1.84 (dd, 1H, J_{HH} = 8.9 Hz, J_{HF} = 20.7 Hz, CH_2 -3), 1.43 (s, 9H, 3 CH_3 -11), 1.41 (s, 9H, 3 CH_3 -11), 1.26 (t, 3H, J_{HH} = 7.2 Hz, CH_3 -6).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7 (d, J_{CF} = 2.6 Hz, C-7), 164.1 (d, J_{CF} = 25.7 Hz, C-4), 151.1 (C-9), 151.0 (C-9), 83.4 (2C-10), 81.2 (d, J_{CF} = 241.8 Hz, C-1), 62.3 (C-5), 52.8 (C-8), 46.5 (d, J_{CF} = 10.2 Hz, C-2), 28.0 (3C-11), 27.9 (3C-11), 26.5 (d, J_{CF} = 8.2 Hz, C-3), 13.9 (C-6).

^{19}F NMR (282.4 MHz, $CDCl_3$): δ -185.5 (dd, J_{FH} = 16.1, 20.9 Hz).

• **MINOR ISOMER ((±)-E-17):**

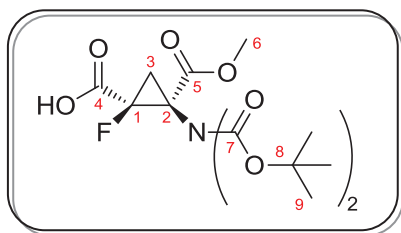


1H NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$): δ 4.22 (q, 2H, J_{HH} = 7.2 Hz, CH_2 -5), 3.76 (s, 3H, CH_3 -8), 2.77 (dd, 1H, J_{HH} = 8.4 Hz, J_{HF} = 17.7 Hz, CH_2 -3), 2.04 (dd, 1H, J_{HH} = 8.4 Hz, J_{HF} = 10.8 Hz, CH_2 -3), 1.46 (s, 9H, 3 CH_3 -11), 1.44 (s, 9H, 3 CH_3 -11), 1.30 (t, 3H, J_{HH} = 7.2 Hz, CH_3 -6).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 166.2 (d, J_{CF} = 2.3 Hz, C-7), 165.4 (d, J_{CF} = 25.3 Hz, C-4), 151.1 (C-9), 151.0 (C-9), 83.4 (C-10), 83.3 (C-10), 81.5 (d, J_{CF} = 248.0 Hz, C-1), 62.4 (C-5), 53.2 (C-8), 48.2 (d, J_{CF} = 13.7 Hz, C-2), 27.9 (3C-11), 27.7 (3C-11), 26.8 (d, J_{CF} = 8.9 Hz, C-3), 13.9 (C-6).

^{19}F NMR (282.4 MHz, $CDCl_3$): δ -195.0 (dd, J_{FH} = 10.7, 17.5 Hz).

2-(N,N-(Di-tert-butoxycarbonyl)amino)-1-fluoro-2-methoxycarbonylcyclopropane
methanoic acid ((±)-Z-41)



Formula: C₁₆H₂₄FNO₈

MW: 377.36 g.mol⁻¹

Yield: 85%

R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc: 2/8)

Yellow syrup

In a 500 mL three-necked round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, **(±)-17** (19.8 g, 48.9 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solution of THF/water (10:1) (300 mL) and cooled to 0 °C. Subsequently, a 1M LiOH aqueous solution (73.4 mL, 73.4 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise *via* a dropping funnel. The solution was stirred at 0 °C until complete consumption of **(±)-Z-17** was observed (monitored by ¹⁹F NMR). Upon completion, a 1M KHSO₄ aqueous solution was added until pH 2 and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3x200 mL). The combined organic layers were concentrated *in vacuo*. The oily residue was dissolved in Et₂O and the desired acid **(±)-Z-41** was extracted with a 1M NaHCO₃ aqueous solution (3x50 mL) in its sodium salt form. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **(±)-E-17** as a yellow oil (7.06 g, **87%**). The aqueous layer was acidified to pH 2 by addition of a 1M KHSO₄ aqueous solution and extracted with Et₂O (4x100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **(±)-Z-41** as a yellow syrup (9.25 g, **85%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 9.52 (bs, 1H, OH), 3.72 (s, 3H, CH₃-6), 2.63 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, *J*_{HF} = 16.9 Hz, CH₂-3), 1.95 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, *J*_{HF} = 20.8 Hz, CH₂-3), 1.49 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.47 (s, 9H, 3CH₃-9).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (C-5), 166.5 (d, *J*_{CF} = 26.4 Hz, C-4), 151.4 (C-7), 151.0 (C-7), 84.2 (C-8), 83.7 (C-8), 80.9 (d, *J*_{CF} = 241.4 Hz, C-1), 53.2 (C-6), 46.5 (d, *J*_{CF} = 10.0 Hz, C-2), 27.8 (3C-9), 27.7 (3C-9), 26.4 (d, *J*_{CF} = 8.4 Hz, C-3).

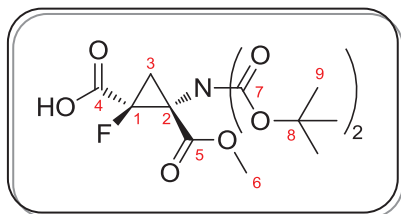
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): -183.3 (dd, *J*_{FF} = 17.0, 21.0 Hz).

MS (ESI negative mode): *m/z* 376.07 [M-H]⁻.

IR (neat): 3500, 2981, 2927, 1748, 1371, 1283, 1156, 1112, 852, 772 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₆H₂₄FNO₈: C, 50.92; H, 6.41; N, 3.71; **found:** C, 51.13; H, 6.65; N, 3.76.

2-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-1-fluoro-2-methoxycarbonylcyclopropane methanoic acid ((±)-E-41)



Formula: C₁₆H₂₄FNO₈

MW: 377.36 g.mol⁻¹

Yield: 86%

R_f = 0.15 (Cyclohexane/EtOAc: 2/8)

Yellow syrup

In a 250 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, **(±)-E-17** (1.64 g, 4.05 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solution of THF/water (5:2) (70 mL) and cooled to 0 °C. Subsequently, a 1M LiOH aqueous solution (4.46 mL, 4.46 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise *via* a dropping funnel, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 20 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, a 1M KHSO₄ aqueous solution was added until pH 2 and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2x100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **(±)-E-41** as a yellow syrup (1.31 g, 86%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 10.01 (bs, 1H, OH), 3.73 (s, 3H, CH₃-6), 2.76 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.4 Hz, *J*_{HF} = 17.6 Hz, CH₂-3), 2.03 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.6 Hz, *J*_{HF} = 10.4 Hz, CH₂-3), 1.41 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.38 (s, 9H, 3CH₃-9).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 169.9 (d, *J*_{CF} = 26.1 Hz, C-4), 166.2 (d, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C-5), 151.0 (C-7), 150.6 (C-7), 83.8 (C-8), 83.6 (C-8), 82.3 (d, *J*_{CF} = 248.2 Hz, C-1), 53.4 (C-6), 48.6 (d, *J*_{CF} = 10.0 Hz, C-2), 28.0 (d, *J*_{CF} = 10.5 Hz, C-3), 27.9 (3C-9), 27.7 (3C-9).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -195.1 (dd, *J*_{FF} = 10.1, 17.5 Hz).

MS (ESI negative mode): *m/z* 376.36 [M-H]⁻.

IR (neat): 3438, 2981, 1747, 1371, 1289, 1158, 1108, 855, 772 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₆H₂₄FNO₈: C, 50.92; H, 6.41; N, 3.71; **found:** C, 51.13; H, 6.65; N, 3.76.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-(hydroxymethyl)cyclopropane carboxylate ((±)-Z-40 and (±)-E-40)

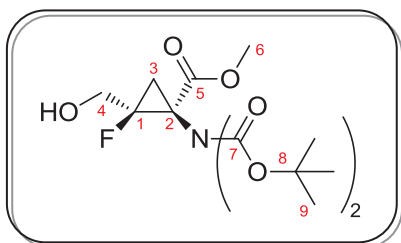
General procedure for the synthesis of (±)-Z-40 and (±)-E-40

1) In a 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **(±)-41** (2.74 g, 7.26 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (50 mL) and cooled to -10 °C.

Triethylamine (1.08 mL, 7.99 mmol, 1.1 equiv.) and ethyl chloroformate (1.11 mL, 11.62 mmol, 1.6 equiv.) were added slowly and the reaction mixture was stirred for 45 min at -10 °C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). The mixture was taken up in Et₂O, stirred for 10 min, filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo*.

2) After cooling to -10 °C, the residue was dissolved in MeOH (50 mL) and sodium borohydride (549.3 mg, 14.52 mmol, 2 equiv.) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 1 hour at 0 °C. Upon completion, the mixture was quenched with a saturated NH₄Cl aqueous solution (40 mL) and extracted with CH₂Cl₂ (3x25 mL). The combined organic layers were washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (40 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting yellow residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product.

✓ **(±)-Z-40**



Formula: C₁₆H₂₆FNO₇

MW: 363.38 g.mol⁻¹

Yield: 68%

R_f = 0.29 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4)

Yellow oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 4.27 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 5.7, 12.8 Hz, *J*_{HF} = 15.6 Hz, CH₂-4), 4.08 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 5.4, 12.0 Hz, *J*_{HF} = 30.6 Hz, CH₂-4), 3.75 (s, 3H, CH₃-6), 3.02 (t, 1H, *J*_{HH} = 5.7 Hz, OH), 2.20 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.7 Hz, *J*_{HF} = 17.4 Hz, CH₂-3), 1.80 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.7 Hz, *J*_{HF} = 22.2 Hz, CH₂-3), 1.49 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.46 (s, 9H, 3CH₃-9).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 169.8 (d, *J*_{CF} = 2.3 Hz, C-5), 152.8 (C-7), 151.8 (C-7), 86.1 (d, *J*_{CF} = 233.2 Hz, C-1), 83.6 (C-8), 83.2 (C-8), 60.9 (d, *J*_{CF} = 23.1 Hz, C-4), 52.9 (C-6), 44.4 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-2), 27.9 (3C-9), 27.8 (3C-9), 26.8 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-3).

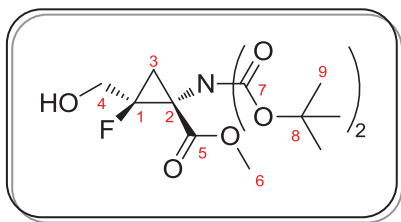
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -177.4 (dddd, *J*_{FH} = 15.8, 17.4, 22.0, 30.5 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 385.93 [M+Na]⁺; 748.93 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3436, 2924, 2854, 1736, 1456, 1370, 1281, 1157, 1121, 1042, 762 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₁₆H₂₆FNO₇Na: 386.1591; **found:** 386.1599.

✓ **(±)-E-40**



Formula: C₁₆H₂₆FNO₇

MW: 363.38 g.mol⁻¹

Yield: 60%

R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White solid

mp = 66-69 °C

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 4.08 (dd, 1H, *J*_{HH} = 11.6 Hz, *J*_{HF} = 25.0 Hz, CH₂-4), 3.78 (s, 3H, CH₃-6), 3.68 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 1.7, 13.8 Hz, *J*_{HF} = 24.2 Hz, CH₂-4), 2.50 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.7 Hz, *J*_{HF} = 20.4 Hz, CH₂-3), 1.52 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.45 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.11 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.7 Hz, *J*_{HF} = 11.1 Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (C-5), 154.1 (C-7), 151.8 (C-7), 86.3 (d, *J*_{CF} = 240.5 Hz, C-1), 84.4 (C-8), 83.8 (C-8), 62.4 (d, *J*_{CF} = 21.2 Hz, C-4), 53.0 (C-6), 47.2 (d, *J*_{CF} = 14.9 Hz, C-2), 27.9 (3C-9), 27.8 (3C-9), 23.5 (d, *J*_{CF} = 9.9 Hz, C-3).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -191.1 (dddd, *J*_{FH} = 11.9, 20.3, 24.3, 27.4 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 386.07 [M+Na]⁺; 749.00 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3418, 2930, 2359, 1746, 1435, 1370, 1248, 1157, 1123, 1046, 849, 762 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₆H₂₆FNO₇: C, 52.88; H, 7.21; N, 3.85; **found:** C, 52.84; H, 7.38; N, 3.84.

Synthesis of the methionine analogue (±)-44

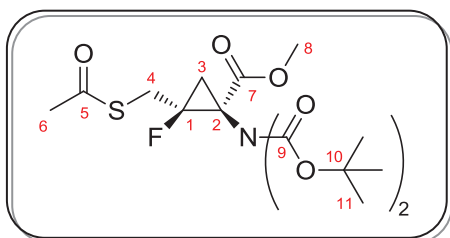
Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-((acetylthio)methyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-Z-45 and (±)-E-45)

General procedure for the synthesis of (±)-Z-45 and (±)-E-45

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, triphenylphosphine (1.44 g, 5.50 mmol, 2 equiv.) was dissolved in THF (15 mL) and cooled to 0 °C. Subsequently, di-*iso*-propyl azodicarboxylate (1.08 mL, 5.50 mmol, 2 equiv.) was added slowly and the reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C until a precipitate was observed. Then, (±)-40 (1.00 g, 2.75 mmol, 1 equiv.) and thioacetic acid (0.393 mL, 5.50 mmol, 2 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred for 1 hour at 0 °C and allowed to warm to room temperature for 1 hour until complete disappearance of starting material (monitored by TLC and ¹⁹F NMR). The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, taken up in a mixture of cyclohexane/Et₂O (1:1) and stirred for 30 min. The precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated *in vacuo* to

afford an orange oil. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product as a yellow oil.

✓ **(±)-Z-45**



Formula: C₁₈H₂₈FNO₇S

MW: 421.48 g.mol⁻¹

Yield: 83%

R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Yellow oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (dd, 1H, *J*_{HH} = 14.7 Hz, *J*_{HF} = 35.4 Hz, CH₂-4), 3.79 (s, 3H, CH₃-8), 3.56 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 1.6, 13.9 Hz, *J*_{HF} = 11.9 Hz, CH₂-4), 2.41 (s, 3H, CH₃-6), 2.11 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.6 Hz, *J*_{HF} = 17.5 Hz, CH₂-3), 1.72 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 1.5, 8.5 Hz, *J*_{HF} = 21.0 Hz, CH₂-3), 1.52 (s, 9H, 3CH₃-11), 1.50 (s, 9H, 3CH₃-11).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 193.9 (C-5), 169.3 (d, *J*_{CF} = 2.5 Hz, C-7), 151.4 (C-9), 151.2 (C-9), 84.4 (d, *J*_{CF} = 225.3 Hz, C-1), 83.0 (C-10), 82.9 (C-10), 52.8 (C-8), 46.4 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-2), 30.2 (C-6), 29.5 (d, *J*_{CF} = 21.5 Hz, C-4), 27.8 (C-11), 27.7 (C-11), 21.7 (d, *J*_{CF} = 7.6 Hz, C-3).

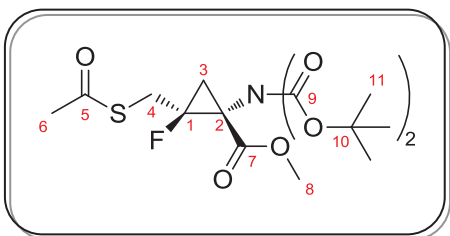
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -172.2 (dddd, *J*_{FF} = 11.9, 17.5, 20.9, 35.0 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 444.20 [M+Na]⁺; 865.00 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3446, 3110, 2981, 1799, 1731, 1480, 1430, 1366, 1268, 1117, 1022, 966, 919, 854, 790, 729, 622 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₈H₂₈FNO₇S: C, 51.29; H, 6.70; N, 3.32; S, 7.61; **found:** C, 51.27; H, 6.71; N, 3.19; S, 7.22.

✓ **(±)-E-45**



Formula: C₁₈H₂₈FNO₇S

MW: 421.48 g.mol⁻¹

Yield: 66%

R_f = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Yellow oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (s, 3H, CH₃-8), 3.62 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 2.1, 14.7 Hz, *J*_{HF} = 9.9 Hz, CH₂-4), 3.26 (dd, 1H, *J*_{HH} = 14.7 Hz, *J*_{HF} = 36.3 Hz, CH₂-4), 2.46 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 2.1, 8.7 Hz, *J*_{HF} = 10.8 Hz, CH₂-3).

3), 2.36 (s, 3H, CH₃-6), 1.51 (s, 9H, 3CH₃-11), 1.49 (s, 9H, 3CH₃-11), 1.31 (dd, 1H, $J_{HH} = 8.7$ Hz, $J_{HF} = 12.0$ Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 194.4 (C-5), 168.6 (C-7), 151.8 (C-9), 151.5 (C-9), 86.5 (d, $J_{CF} = 238.3$ Hz, C-1), 83.4 (C-10), 83.2 (C-10), 52.8 (C-8), 48.7 (d, $J_{CF} = 14.0$ Hz, C-2), 32.2 (d, $J_{CF} = 22.8$ Hz, C-4), 30.3 (C-6), 28.2 (3C-11), 28.1 (3C-11), 25.9 (d, $J_{CF} = 9.9$ Hz, C-3).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -182.0 (dddd, $J_{FH} = 9.9, 11.3, 18.9, 36.2$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 444.07 [M+Na]⁺; 864.87 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3442, 3090, 2985, 1711, 1702, 1363, 1325, 1249, 1168, 1123, 1025, 858, 618 cm⁻¹.

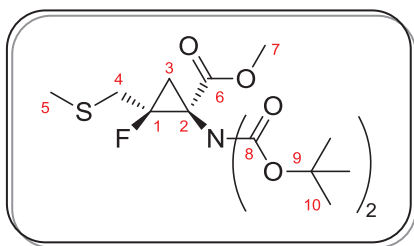
Elemental Analysis calcd. for C₁₈H₂₈FNO₇S: C, 51.29; H, 6.70; N, 3.32; S, 7.61; **found:** C, 51.28; H, 6.69; N, 3.36; S, 7.53.

Methyl 1-(N,N-(Di-tert-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-((methylthio)methyl)cyclopropane carboxylate ((±)-Z-44 and (±)-E-44)

General procedure for the synthesis of (±)-Z-44 and (±)-E-44

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **(±)-45** (500.0 mg, 1.19 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous MeOH (10 mL), and cooled to 0 °C. Subsequently, a freshly prepared solution of NaOMe (161.0 mg, 2.98 mmol, 2.5 equiv.) in anhydrous MeOH (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min before methyl iodide (0.186 mL, 2.98 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise at 0 °C. After stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was poured into cold water and extracted with Et₂O (3x15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil. The resulting yellow residue was purified by column chromatography on silica gel to give the desired product as a white solid.

✓ **(±)-Z-44**



Formula: C₁₇H₂₈FNO₆S

MW: 393.47 g.mol⁻¹

Yield: 74%

R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White solid

mp = 60-62 °C

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (s, 3H, CH₃-7), 3.23 (dd, 1H, *J*_{HH} = 14.9 Hz, *J*_{HF} = 33.8 Hz, CH₂-4), 3.17 (dd, 1H, *J*_{HH} = 1.5, 14.9 Hz, CH₂-4), 2.22 (s, 3H, CH₃-5), 2.10 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.6 Hz, *J*_{HF} = 18.1 Hz, CH₂-3), 1.76 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 1.4, 8.5 Hz, *J*_{HF} = 21.1 Hz, CH₂-3), 1.49 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.47 (s, 9H, 3CH₃-10).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 169.7 (d, *J*_{CF} = 2.2 Hz, C-6), 151.7 (C-8), 151.6 (C-8), 86.5 (d, *J*_{CF} = 232.5 Hz, C-1), 83.0 (C-9), 82.8 (C-9), 52.8 (C-7), 46.2 (d, *J*_{CF} = 9.5 Hz, C-2), 33.5 (d, *J*_{CF} = 22.1 Hz, C-4), 28.0 (3C-10), 27.9 (3C-10), 27.8 (d, *J*_{CF} = 7.9 Hz, C-3), 16.6 (C-5).

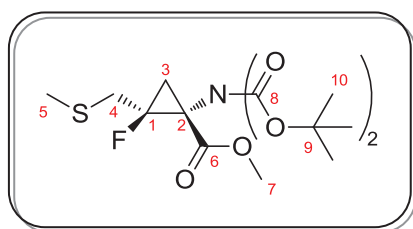
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -170.4 (ddd, *J*_{FH} = 18.4, 22.0, 33.7 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 416.07 [M+Na]⁺; 809.00 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3105, 2930, 1717, 1335, 1279, 1250, 1155, 1110, 1083, 857, 785, 762, 599 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₇H₂₈FNO₆S: C, 51.89; H, 7.17; N, 3.56; S, 8.15; **found:** C, 51.81; H, 7.25; N, 3.57; S, 8.02.

✓ **(±)-E-44**



Formula: C₁₇H₂₈FNO₆S

MW: 393.47 g.mol⁻¹

Yield: 61%

R_f = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

White solid

mp = 65-67 °C

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (s, 3H, CH₃-7), 3.42 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 2.4, 15.1 Hz, *J*_{HF} = 11.0 Hz, CH₂-4), 2.61 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 2.2, 8.7 Hz, *J*_{HF} = 19.2 Hz, CH₂-3), 2.54 (dd, 1H, *J*_{HH} = 15.3 Hz, *J*_{HF} = 36.4 Hz, CH₂-4), 2.26 (s, 3H, CH₃-5), 1.51 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.49 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.30 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.7 Hz, *J*_{HF} = 12.3 Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 167.5 (C-6), 151.7 (C-8), 151.5 (C-8), 88.4 (d, *J*_{CF} = 238.6 Hz, C-1), 82.9 (C-9), 82.6 (C-9), 52.7 (C-7), 48.8 (d, *J*_{CF} = 14.3 Hz, C-2), 36.7 (d, *J*_{CF} = 23.4 Hz, C-4), 27.6 (3C-10), 27.5 (3C-10), 26.1 (d, *J*_{CF} = 10.1 Hz, C-3), 16.3 (d, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C-5).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -179.8 (dddd, *J*_{FH} = 11.0, 11.9, 19.5, 36.1 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 416.13 [M+Na]⁺.

IR (neat): 3111, 2925, 1734, 1367, 1271, 1163, 1129, 1071, 783, 766, 459 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for $C_{17}H_{28}FNO_6S$: C, 51.89; H, 7.17; N, 3.56; S, 8.15; **found**: C, 51.85; H, 7.18; N, 3.53; S, 8.06.

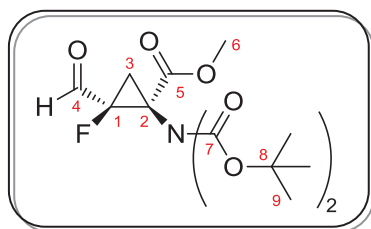
Synthesis of the leucine analogue (\pm)-52

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-(oxomethyl)cyclopropane carboxylate ((\pm)-Z-47 and (\pm)-E-47)

General procedure for the synthesis of (\pm)-Z-47 and (\pm)-E-47

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum, a magnetic stirrer and a reflux condenser under an Argon atmosphere, (\pm)-40 (1.78 g, 4.90 mmol, 1 equiv.) and 2-iodoxybenzoic acid (4.12 g, 14.7 mmol, 3 equiv.) were dissolved in dry EtOAc (50 mL). The resulting suspension was stirred for 5 hours under reflux until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the desired product. No further purification was needed.

✓ (\pm)-Z-47



Formula: $C_{16}H_{24}FNO_7$

MW: 361.37 g.mol⁻¹

Yield: 99%

R_f = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Colorless oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 9.90 (d, 1H, J_{HF} = 14.4 Hz, CHO), 3.78 (s, 3H, CH₃-6), 2.73 (dd, 1H, J_{HH} = 9.1 Hz, J_{HF} = 15.7 Hz, CH₂-3), 2.12 (dd, 1H, J_{HH} = 9.3 Hz, J_{HF} = 19.7 Hz, CH₂-3), 1.48 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.46 (s, 9H, 3CH₃-9).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 190.7 (d, J_{CF} = 17.0 Hz, C-4), 168.8 (d, J_{CF} = 2.6 Hz, C-5), 151.0 (C-7), 150.2 (C-7), 84.6 (d, J_{CF} = 242.9 Hz, C-1), 83.8 (C-8), 83.7 (C-8), 53.0 (C-6), 48.3 (d, J_{CF} = 9.3 Hz, C-2), 28.1 (d, J_{CF} = 7.4 Hz, C-3), 27.8 (3C-9), 27.7 (3C-9).

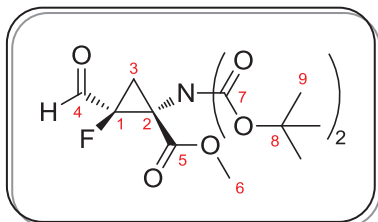
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -192.9 (ddd, J_{FH} = 14.9, 15.6, 19.7 Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 383.93 [M+Na]⁺; 745.00 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3426, 1799, 1736, 1458, 1369, 1276, 1254, 1156, 1121, 829, 784 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for $C_{16}H_{24}FNO_7$: C, 53.18; H, 6.69; N, 3.38; **found**: C, 53.19; H, 6.68; N, 3.64.

✓ **(±)-E-47**



Formula: $C_{16}H_{24}FNO_7$

MW: 361.37 g.mol⁻¹

Yield: 65%

R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

White solid

mp = 75-77 °C

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 9.57 (d, 1H, *J*_{HF} = 4.5 Hz, CHO), 3.77 (s, 3H, CH₃-6), 2.78 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.5 Hz, *J*_{HF} = 17.5 Hz, CH₂-3), 1.98 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.6 Hz, *J*_{HF} = 11.2 Hz, CH₂-3), 1.47 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.45 (s, 9H, 3CH₃-9).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 190.9 (d, *J*_{CF} = 35.9 Hz, C-4), 167.9 (C-5), 151.5 (C-7), 151.3 (C-7), 86.4 (d, *J*_{CF} = 245.7 Hz, C-1), 84.1 (C-8), 83.8 (C-8), 53.3 (C-6), 49.0 (d, *J*_{CF} = 13.2 Hz, C-2), 28.0 (3C-9), 27.9 (3C-9), 25.4 (d, *J*_{CF} = 9.2 Hz, C-3).

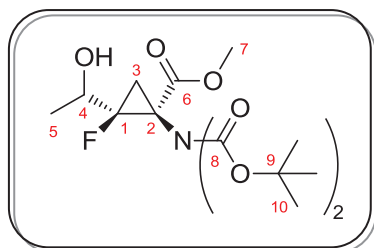
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -203.2 (ddd, *J*_{FH} = 4.5, 11.3, 16.7 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 383.93 [M+Na]⁺; 745.00 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3393, 2980, 1737, 1439, 1370, 1253, 1254, 1159, 1123, 850, 773 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for $C_{16}H_{24}FNO_7$: C, 53.18; H, 6.69; N, 3.38; **found**: C, 53.20; H, 6.73; N, 3.52.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(1-hydroxyethyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-Z-48)



Formula: $C_{17}H_{28}FNO_7$

MW: 377.41 g.mol⁻¹

Yield: 79%

R_f = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4)

Colorless oil

In a 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **(±)-Z-47** (200.0 mg, 0.553 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (6 mL) and cooled to -20 °C. After stirring for 10 min at -20 °C, methylmagnesium bromide (1M in THF, 0.830 mL, 0.830 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min at -20 °C until complete

disappearance of starting material (monitored by ^{19}F NMR). Then, the reaction mixture was quenched by a saturated aqueous NH_4Cl solution and stirred for 10 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The resulting yellow oil was purified by column chromatography on silica gel to give (\pm)-**Z-48** as a colorless oil (164.9 mg, 79%).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 4.20 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.9, 6.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 28.1$ Hz, CH-4), 3.75 (s, 3H, CH_3 -7), 3.63 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.9$ Hz, OH), 2.12 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 18.9$ Hz, CH_2 -3), 1.74 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 22.6$ Hz, CH_2 -3), 1.50 (s, 9H, 3CH_3 -10), 1.48 (s, 9H, 3CH_3 -10), 1.38 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, CH_3 -5).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 169.2 (d, $J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz, C-6), 153.7 (C-8), 151.6 (C-8), 87.3 (d, $J_{\text{CF}} = 237.5$ Hz, C-1), 84.1 (C-9), 83.2 (C-9), 65.0 (d, $J_{\text{CF}} = 20.5$ Hz, C-4), 53.0 (C-7), 45.0 (d, $J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz, C-2), 27.8 (3C-10), 27.6 (3C-10), 26.5 (d, $J_{\text{CF}} = 9.4$ Hz, C-3), 17.8 (d, $J_{\text{CF}} = 4.1$ Hz, C-5).

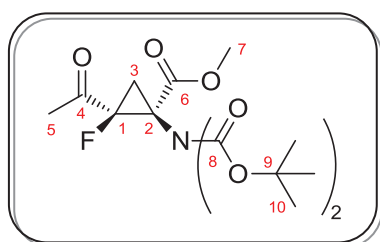
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -190.5 (ddd, $J_{\text{FH}} = 18.1, 22.6, 28.4$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 400.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 776.93 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 2981, 1733, 1367, 1273, 1248, 1157, 1117, 1053, 868, 852, 836, 785 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{FNO}_7$: C, 54.10; H, 7.48; N, 3.71; found: C, 53.93; H, 7.65; N, 3.89.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-acetyl-2-fluorocyclopropyl carboxylate ((\pm)-**Z-50**)



Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_7$

MW: 375.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 69%

$R_f = 0.35$ (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Yellow oil

The same procedure as described for the synthesis of (\pm)-**Z-47** was applied to (\pm)-**Z-48** to generate (\pm)-**Z-50** as a yellow oil (898.8 mg, 69%).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 3.67 (s, 3H, CH_3 -7), 2.62 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.8$ Hz, CH_2 -3), 2.41 (d, 3H, $J_{\text{HF}} = 3.5$ Hz, CH_3 -5), 1.87 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 20.8$ Hz, CH_2 -3), 1.49 (s, 9H, 3CH_3 -10), 1.48 (s, 9H, 3CH_3 -10).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 197.7 (d, *J*_{CF} = 27.1 Hz, C-4), 167.5 (d, *J*_{CF} = 2.6 Hz, C-6), 153.4 (C-8), 153.0 (C-8), 85.6 (d, *J*_{CF} = 244.1 Hz, C-1), 83.3 (C-9), 83.2 (C-9), 52.9 (C-7), 47.4 (d, *J*_{CF} = 9.9 Hz, C-2), 27.6 (3C-10), 27.4 (3C-10), 26.6 (d, *J*_{CF} = 1.6 Hz, C-5), 24.8 (d, *J*_{CF} = 8.1 Hz, C-3).

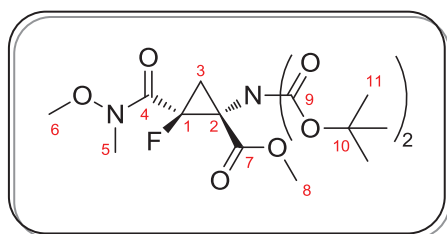
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -183.9 (ddd, *J*_{FH} = 3.1, 17.6, 20.6 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 398.07 [M+Na]⁺; 773.00 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 2978, 1733, 1715, 1367, 1272, 1251, 1155, 1115, 1089, 865, 852, 785 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₇H₂₆FN₂O₇: C, 54.39; H, 6.98; N, 3.73; **found:** C, 54.26; H, 7.11; N, 3.86.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(*N,O*-dimethylhydroxylaminocarbonyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-*E*-55)



Formula: C₁₈H₂₉FN₂O₈

MW: 420.44 g.mol⁻¹

Yield: 62%

R_f = 0.46 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White solid

mp = 103-105 °C

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **(±)-*E*-41** (100.0 mg, 0.265 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (4 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Subsequently, HBTU (120.6 mg, 0.318 mmol, 1.2 equiv.) and DIEA (0.232 mL, 1.33 mmol, 5 equiv.) were added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour and allowed to warm to room temperature for 5 min. Then, a solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (51.7 mg, 0.530 mmol, 2 equiv.) in anhydrous DMF (1.5 mL) was added dropwise and the resulting orange solution was stirred at room temperature overnight. Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (10 mL). The organic layer was washed with a 1M NaHCO₃ aqueous solution (2x5 mL), water (5 mL) and brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford **(±)-*E*-55** as a white solid (69.1 mg, **62%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.76 (s, 3H, CH₃-6), 3.71 (s, 3H, CH₃-8), 3.27 (bs, 3H, CH₃-5), 2.56 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.1 Hz, *J*_{HF} = 20.0 Hz, CH₂-3), 2.28 (m, 1H, CH₂-3), 1.46 (s, 9H, 3CH₃-11), 1.45 (s, 9H, 3CH₃-11).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 166.5 (C-7), 152.2 (C-9), 151.3 (C-9), 84.2 (d, *J*_{CF} = 259.1 Hz, C-1), 82.7 (2C-10), 60.7 (C-5), 53.0 (C-8), 48.1 (d, *J*_{CF} = 13.1 Hz, C-2), 27.8 (6C-11), 26.0 (C-3).

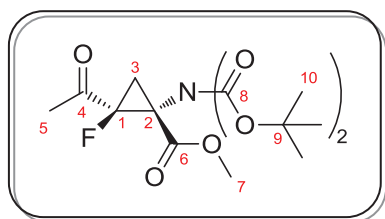
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -193.2 (m) and -187.2 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 443.13 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 459.20 $[\text{M}+\text{K}]^+$; 863.07 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$; 878.87 $[2\text{M}+\text{K}]^+$.

IR (neat): 2983, 1734, 1708, 1655, 1364, 1168, 1125, 1004, 845, 781, 755, 548, 448 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_8$: C, 51.42; H, 6.95; N, 6.66; **found:** C, 50.98; H, 6.89; N, 6.71

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-acetyl-2-fluorocyclopropane carboxylate ((\pm)-*E*-50)



Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_7$

MW: 375.39 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 57%

R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Colorless oil

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (\pm)-*E*-55 (546.6 mg, 1.30 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (20 mL). The resulting solution was cooled to -78°C and methyllithium (1.5 M in Et_2O , 1.73 mL, 2.60 mmol, 2 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 45 min at -78°C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3x5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford (\pm)-*E*-50 (278.2 mg, 57%).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 3.76 (s, 3H, CH_3 -7), 2.65 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.9$ Hz, CH_2 -3), 2.42 (d, 3H, $J_{\text{HF}} = 5.2$ Hz, CH_3 -5), 2.05 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, $J_{\text{HF}} = 12.0$ Hz, CH_2 -3), 1.46 (s, 9H, 3 CH_3 -10), 1.44 (s, 9H, 3 CH_3 -10).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 200.0 (d, $J_{\text{CF}} = 28.9$ Hz, C-4), 166.3 (d, $J_{\text{CF}} = 1.1$ Hz, C-6), 152.7 (C-8), 151.2 (C-8), 87.1 (d, $J_{\text{CF}} = 252.1$ Hz, C-1), 83.6 (C-9), 83.2 (C-9), 53.2 (C-7), 49.5 (d, $J_{\text{CF}} = 13.2$ Hz, C-2), 27.7 (6C-10), 26.6 (C-5), 26.3 (d, $J_{\text{CF}} = 8.7$ Hz, C-3).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -193.3 (ddd, $J_{\text{FH}} = 5.3, 11.9, 17.5$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 398.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 773.00 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 2984, 1723, 1708, 1366, 1276, 1245, 1216, 1115, 1044, 778, 543 cm^{-1} .

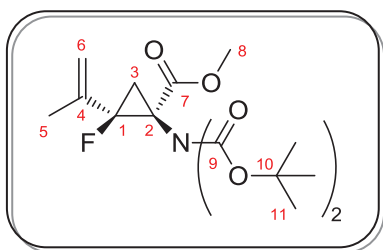
Elemental Analysis calcd. for $C_{17}H_{26}FNO_7$: C, 54.39; H, 6.98; N, 3.73; **found**: C, 54.64; H, 6.95; N, 3.97.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-(prop-1-en-2-yl)cyclopropane carboxylate ((\pm)-Z-51 and (\pm)-E-51)

General procedure for the synthesis of (\pm)-Z-51 and (\pm)-E-51

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, methyltriphenylphosphonium bromide (1.59 g, 4.45 mmol, 2.5 equiv.) was added in anhydrous Et_2O (30 mL). The resulting suspension was cooled to 0 °C and stirred for 10 min. Then, potassium bis(trimethylsilyl)amide (0.5 M in toluene, 8.90 mL, 4.45 mmol, 2.5 equiv.) was added and the yellow solution was stirred for 10 min at 0 °C. Subsequently, (\pm)-50 (670.0 mg, 1.78 mmol, 1 equiv.), previously dissolved in anhydrous Et_2O (10 mL), was added slowly at 0 °C and the resulting orange solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour until complete disappearance of starting material (monitored by TLC and ^{19}F NMR). Then, the reaction mixture was quenched with water and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with $EtOAc$ (3x10 mL), the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated *in vacuo* to afford a brownish oil. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (\pm)-51 as a white solid.

✓ **(\pm)-Z-51**



Formula: $C_{18}H_{28}FNO_6$

MW: 373.42 g.mol $^{-1}$

Yield: 79%

R_f = 0.31 (Cyclohexane/ $EtOAc$: 9/1)

White solid

mp = 79-81 °C

1H NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$): δ 5.32 (dd, 1H, J_{HH} = 1.4 Hz, J_{HF} = 4.6 Hz, CH_2 -6), 5.24 (d, 1H, J_{HH} = 1.4 Hz, CH_2 -6), 3.71 (s, 3H, CH_3 -8), 2.29 (dd, 1H, J_{HH} = 8.3 Hz, J_{HF} = 16.9 Hz, CH_2 -3), 1.93 (s, 3H, CH_3 -5), 1.76 (dd, 1H, J_{HH} = 8.3 Hz, J_{HF} = 21.3 Hz, CH_2 -3), 1.51 (s, 9H, $3CH_3$ -11), 1.50 (s, 9H, $3CH_3$ -11).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 168.9 (d, J_{CF} = 2.3 Hz, C-7), 152.8 (C-9), 152.2 (C-9), 136.5 (d, J_{CF} = 18.5 Hz, C-4), 119.4 (d, J_{CF} = 7.5 Hz, C-6), 87.0 (d, J_{CF} = 228.1 Hz, C-1), 83.0 (C-10), 82.8 (C-10), 52.5 (C-8), 46.2 (d, J_{CF} = 10.9 Hz, C-2), 28.0 ($3C$ -11), 27.7 ($3C$ -11), 26.3 (d, J_{CF} = 9.8 Hz, C-3), 19.3 (C-5).

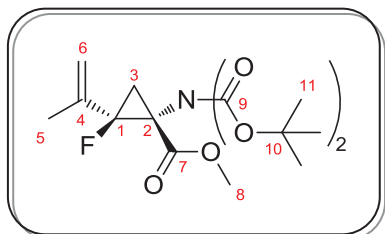
^{19}F NMR (282.4 MHz, $CDCl_3$): δ -166.6 (ddd, J_{FH} = 4.5, 16.7, 21.2 Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 396.20 [$M+Na$] $^+$; 769.13 [$2M+Na$] $^+$.

IR (neat): 2980, 1735, 1360, 1269, 1241, 1128, 1092, 916, 876 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNO}_6$: C, 57.90; H, 7.56; N, 3.75; **found:** C, 57.89; H, 7.47; N, 3.61.

✓ (±)-E-51



Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNO}_6$

MW: 373.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 65%

R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

White solid

mp = 75-77 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 5.00 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 2.7$ Hz, CH_2 -6), 4.79 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, CH_2 -6), 3.75 (s, 3H, CH_3 -8), 2.58 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.4$ Hz, CH_2 -3), 1.88 (s, 3H, CH_3 -5), 1.72 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 13.5$ Hz, CH_2 -3), 1.46 (s, 9H, 3CH_3 -11), 1.44 (s, 9H, 3CH_3 -11).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 168.0 (C-7), 151.9 (C-9), 151.7 (C-9), 138.2 (d, $J_{\text{CF}} = 23.5$ Hz, C-4), 113.5 (d, $J_{\text{CF}} = 8.1$ Hz, C-6), 86.5 (d, $J_{\text{CF}} = 232.8$ Hz, C-1), 83.0 (C-10), 82.8 (C-10), 52.8 (C-8), 48.6 (d, $J_{\text{CF}} = 15.8$ Hz, C-2), 27.9 (3C -11), 27.8 (3C -11), 25.8 (d, $J_{\text{CF}} = 9.7$ Hz, C-3), 19.7 (d, $J_{\text{CF}} = 6.3$ Hz, C-5).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -181.6 (ddd, $J_{\text{FH}} = 2.3, 13.6, 20.6$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 396.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 769.00 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 2979, 1744, 1714, 1363, 1243, 1162, 1122, 1062, 904, 851, 835, 749 cm^{-1} .

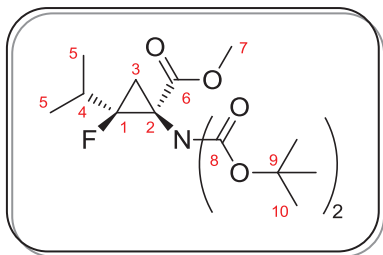
HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNO}_6\text{Na}$: 396.1798; **found:** 396.1794.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropane carboxylate ((±)-Z-52 and (±)-E-52)

General procedure for the synthesis of (±)-Z-52 and (±)-E-52

A solution of (±)-51 (207.2 mg, 0.555 mmol, 1 equiv.) and tris(triphenylphosphine)rhodium chloride (51.3 mg, 0.055 mmol, 10 mol %) in toluene (20 mL) was stirred under a pressure of hydrogen at 20 bars for 20 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). After evaporation of the solvent *in vacuo*, the resulting orange crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (±)-52 as a white solid.

✓ **(±)-Z-52**



Formula: C₁₈H₃₀FNO₆

MW: 375.43 g.mol⁻¹

Yield: 89%

R_f = 0.34 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

White solid

mp = 69-72 °C

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 3H, CH₃-7), 2.22 (m, 1H, CH-4), 1.86 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.8 Hz, *J*_{HF} = 17.1 Hz, CH₂-3), 1.65 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.8 Hz, *J*_{HF} = 21.6 Hz, CH₂-3), 1.48 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.46 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.11 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.2 Hz, CH₃-5), 1.02 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.2 Hz, CH₃-5).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 170.0 (d, *J*_{CF} = 2.3 Hz, C-6), 152.8 (C-8), 152.3 (C-8), 89.5 (d, *J*_{CF} = 237.4 Hz, C-1), 82.3 (C-9), 82.2 (C-9), 52.5 (C-7), 45.8 (d, *J*_{CF} = 9.6 Hz, C-2), 28.6 (C-4), 28.2 (d, *J*_{CF} = 8.8 Hz, C-3), 27.9 (3C-10), 27.8 (3C-10), 18.1 (C-5), 17.3 (C-5).

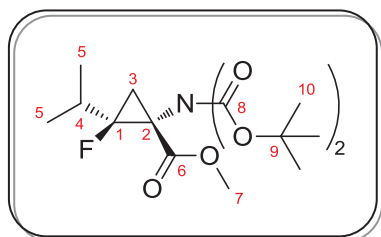
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -189.9 (ddd, *J*_{FH} = 17.2, 22.0, 33.6 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 398.13 [M+Na]⁺; 772.80 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 2890, 1753, 1736, 1726, 1366, 1310, 1292, 1276, 1156, 1112, 1089, 1048, 872, 863 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₈H₃₀FNO₆: C, 57.58; H, 8.05; N, 3.73; **found:** C, 57.96; H, 8.32; N, 3.67.

✓ **(±)-E-52**



Formula: C₁₈H₃₀FNO₆

MW: 375.43 g.mol⁻¹

Yield: 78%

R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

White solid

mp = 64-66 °C

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (s, 3H, CH₃-7), 2.38 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.5 Hz, *J*_{HF} = 21.2 Hz, CH₂-3), 1.85 (m, 1H, CH-4), 1.49 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.47 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.18 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.9 Hz, CH₃-5), 1.17 (m, 1H, CH₂-3), 1.06 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.9 Hz, CH₃-5).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 168.7 (C-6), 152.7 (C-8), 152.6 (C-8), 89.7 (d, *J*_{CF} = 241.1 Hz, C-1), 83.2 (2C-9), 52.6 (C-7), 48.4 (d, *J*_{CF} = 15.2 Hz, C-2), 30.2 (d, *J*_{CF} = 21.4 Hz, C-4), 28.0 (6C-10), 25.8 (d, *J*_{CF} = 10.4 Hz, C-3), 20.0 (C-5), 17.9 (d, *J*_{CF} = 7.6 Hz, C-5).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -192.1 (ddd, $J_{\text{FH}} = 14.7, 22.0, 35.6$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 398.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 2974, 1745, 1714, 1437, 1355, 1237, 1158, 1122, 1057, 1025, 850, 795, 778, 752 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{FNO}_6$: C, 57.58; H, 8.05; N, 3.73; found: C, 57.24; H, 8.02; N, 3.72.

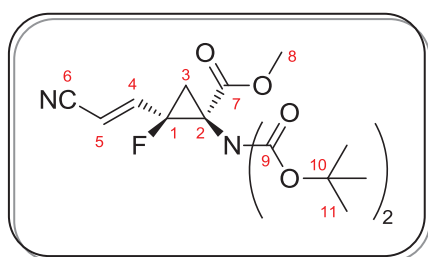
Synthesis of the lysine analogue (\pm)-58

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2-cyanovinyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((\pm)-Z-56 and (\pm)-E-56)

General procedure for the synthesis of (\pm)-Z-56 and (\pm)-E-56

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (\pm)-47 (1.38 g, 3.82 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (25 mL). Subsequently, diethyl cyanomethylphosphonate (1.24 mL, 7.64 mmol, 2 equiv.) and triethylamine (1.03 mL, 7.64 mmol, 2 equiv.) were added successively. The resulting suspension was stirred overnight at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting orange crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product as a white solid.

✓ (\pm)-Z-56



Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6$

MW: 384.40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 70%

R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

White solid

mp = 105-107 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 23.9$ Hz, CH-4), 5.76 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 16.3$ Hz, CH-5), 3.79 (s, 3H, CH₃-8), 2.39 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.0$ Hz, CH₂-3), 2.04 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.5$ Hz, CH₂-3), 1.52 (s, 9H, 3CH₃-11), 1.50 (s, 9H, 3CH₃-11).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 168.7 (d, $J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz, C-7), 151.3 (C-9), 150.9 (C-9), 145.6 (d, $J_{\text{CF}} = 16.1$ Hz, C-4), 116.4 (C-6), 100.6 (d, $J_{\text{CF}} = 12.6$ Hz, C-5), 83.8 (C-10), 83.4 (C-10), 83.1 (d, $J_{\text{CF}} = 237.3$ Hz, C-1), 53.4 (C-8), 48.2 (d, $J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz, C-2), 29.8 (d, $J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz, C-3), 28.2 (3C-11), 28.1 (3C-11).

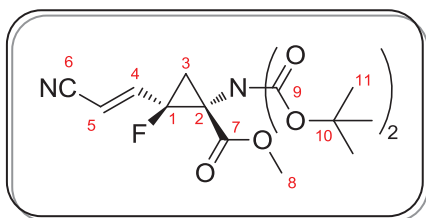
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -182.2 (ddd, $J_{\text{FH}} = 17.2, 21.5, 24.0$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 407.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 791.00 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 3441, 2981, 2236, 1789, 1737, 1458, 1377, 1276, 1156, 1100, 966, 854, 787 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6$: C, 56.24; H, 6.56; N, 7.29; **found:** C, 55.97; H, 6.51; N, 7.32.

✓ **(±)-E-56**



Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6$

MW: 384.40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 39%

R_f = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

White solid

mp = 123-125 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 6.40 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 16.2$ Hz, $J_{\text{HF}} = 22.2$ Hz, CH-4), 5.69 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 16.2$ Hz, CH-5), 3.78 (s, 3H, CH_3 -8), 2.79 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 18.9$ Hz, CH_2 -3), 1.57 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 11.1$ Hz, CH_2 -3), 1.49 (s, 9H, 3 CH_3 -11), 1.47 (s, 9H, 3 CH_3 -11).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 166.4 (C-7), 151.2 (C-9), 150.9 (C-9), 149.1 (d, $J_{\text{CF}} = 17.8$ Hz, C-4), 116.5 (C-6), 99.7 (d, $J_{\text{CF}} = 12.1$ Hz, C-5), 84.4 (d, $J_{\text{CF}} = 242.5$ Hz, C-1), 84.1 (C-10), 83.9 (C-10), 53.2 (C-8), 49.3 (d, $J_{\text{CF}} = 13.0$ Hz, C-2), 28.1 (d, $J_{\text{CF}} = 9.6$ Hz, C-3), 27.9 (3C-11), 27.8 (3C-11).

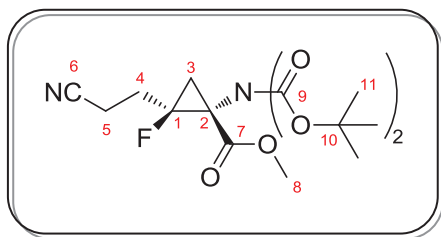
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -191.8 (ddd, $J_{\text{FH}} = 11.3, 19.2, 22.3$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 407.13 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 3439, 2983, 2243, 1733, 1709, 1364, 1235, 1164, 1127, 979, 966, 844, 776 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_6$: C, 56.24; H, 6.56; N, 7.29; **found:** C, 56.26; H, 6.52; N, 7.27.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2-cyanoethyl)-2-fluorocyclopropane
carboxylate ((±)-*E*-57)



Formula: C₁₈H₂₇FN₂O₆

MW: 386.18 g.mol⁻¹

Yield: quantitative

R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White solid

mp = 102-104 °C

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, **(±)-*E*-56** (71.9 mg, 0.187 mmol, 1 equiv.) was dissolved in EtOAc (2.5 mL). Subsequently, palladium (10% wt. on carbon, 19.9 mg, 0.019 mmol, 10 mol %) was added and the resulting suspension was stirred overnight under an atmospheric pressure of hydrogen at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). The reaction mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the expected product **(±)-*E*-57** as a white solid (72.2 mg, **quantitative**). No further purification was needed.

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (s, 3H, CH₃-**8**), 2.64 (m, 2H, CH₂-**5**), 2.51 (m, 2H, CH₂-**4**), 1.82 (m, 1H, CH₂-**3**), 1.49 (s, 9H, 3CH₃-**11**), 1.47 (s, 9H, 3CH₃-**11**), 1.29 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.7 Hz, *J*_{HF} = 12.3 Hz, CH₂-**3**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 170.7 (C-**7**), 152.0 (C-**9**), 151.6 (C-**9**), 118.7 (C-**6**), 85.5 (d, *J*_{CF} = 257.6 Hz, C-**1**), 83.6 (C-**10**), 83.5 (C-**10**), 52.5 (C-**8**), 46.7 (d, *J*_{CF} = 13.9 Hz, C-**2**), 28.5 (d, *J*_{CF} = 21.9 Hz, C-**4**), 28.0 (6C-**11**), 25.7 (d, *J*_{CF} = 10.5 Hz, C-**3**), 13.5 (C-**5**).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -186.0 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 409.40 [M+Na]⁺; 794.87 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 2981, 2249, 1739, 1716, 1438, 1368, 1273, 1252, 1220, 1151, 1118, 1100, 956, 853, 784, 760, 462 cm⁻¹.

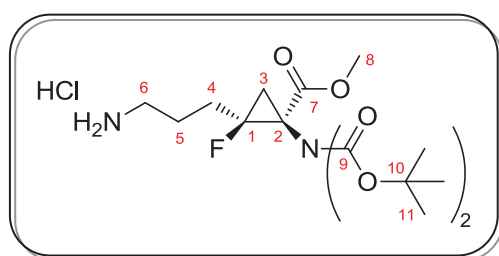
Elemental Analysis calcd. for C₁₈H₂₇FN₂O₆: C, 55.95; H, 7.04; N, 7.25; **found:** C, 55.94; H, 7.09; N, 7.26.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(3-aminopropyl)-2-fluorocyclopropane
carboxylate hydrochloride ((±)-Z-58 and (±)-E-58)

General procedure for the synthesis of (±)-Z-58 and (±)-E-58

A solution of (±)-Z-56 or (±)-E-57 (0.399 mmol, 1 equiv.), chloroform (0.270 mL, 0.399 mmol, 1 equiv.) and platinum oxide (13.6 mg, 0.060 mmol, 15 mol %) in EtOH (12 mL) was stirred under a pressure of hydrogen at 10 bars for 24 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford (±)-58. No further purification was needed.

✓ **(±)-Z-58**



Formula: C₁₈H₃₂ClFN₂O₆

MW: 426.91 g.mol⁻¹

Yield: 89%

Pale yellow oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (bs, 2H, NH₂), 3.69 (s, 3H, CH₃-8), 3.01 (m, 2H, CH₂-6), 2.52 (m, 2H, CH₂-4), 2.20-1.40 (2m, 3H, CH₂-5, CH₂-3), 2.04 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.6 Hz, *J*_{HF} = 17.9 Hz, CH₂-3), 1.50 (s, 9H, 3CH₃-11), 1.48 (s, 9H, 3CH₃-11).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 171.3 (d, *J*_{CF} = 2.3 Hz, C-7), 151.8 (C-9), 151.7 (C-9), 85.4 (d, *J*_{CF} = 231.1 Hz, C-1), 83.5 (C-10), 83.4 (C-10), 57.8 (C-8), 52.1 (C-2), 39.9 (C-6), 29.7 (C-5), 28.0 (6C-11), 26.2 (C-4), 25.6 (d, *J*_{CF} = 15.6 Hz, C-3).

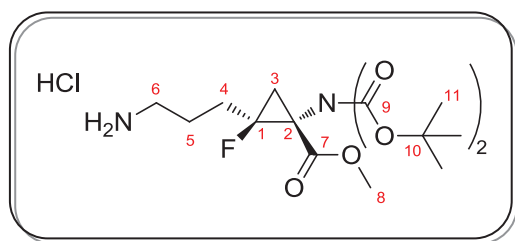
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -172.5 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 391.13 [M+H-HCl]⁺.

IR (neat): 2976, 1744, 1694, 1367, 1279, 1251, 1124, 851, 763, 462 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₁₈H₃₂FN₂O₆: 391.2244; **found:** 391.2245

✓ **(±)-E-58**



Formula: C₁₈H₃₂ClFN₂O₆

MW: 426.91 g.mol⁻¹

Yield: 87%

Colorless oil

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 8.11 (bs, 2H, NH₂), 3.76 (s, 3H, CH₃-8), 3.06 (m, 2H, CH₂-6), 2.44 (m, 2H, CH₂-4), 2.03 (m, 2H, CH₂-5), 1.60-1.48 (2s and 1m, 20H, CH₂-3 and 6CH₃-11).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): δ 169.8 (C-7), 153.4 (C-9), 153.0 (C-9), 88.4 (d, *J*_{CF} = 237.5 Hz, C-1), 84.8 (C-10), 84.7 (C-10), 53.3 (C-8), 40.3 (C-2), 30.5 (d, *J*_{CF} = 21.9 Hz, C-6), 28.7 (C-5), 28.1 (6C-11), 27.0 (d, *J*_{CF} = 10.0 Hz, C-3), 24.9 (C-4).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): δ -184.2 (m).

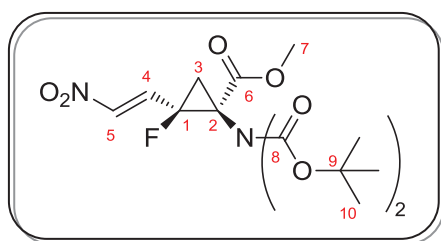
MS (ESI positive mode): *m/z* 391.07 [M+H-HCl]⁺; 780.80 [2M+H-HCl]⁺.

IR (neat): 2984, 1739, 1369, 1154, 1105, 851, 787 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₁₈H₃₂FN₂O₆: 391.2244; **found:** 391.2249.

Synthesis of the arginine analogue (±)-Z-63

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2-nitrovinyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-Z-59)



Formula: C₁₇H₂₅FN₂O₈

MW: 404.39 g.mol⁻¹

Yield: 71%

R_f = 0.57 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White solid

mp = 106-107 °C

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **(±)-Z-47** (1.00 g, 2.77 mmol, 1 equiv) was dissolved in toluene (12 mL) and cooled to 0 °C. Subsequently, 1,1,3,3-tetramethylguanidine (34.8 μL, 0.277 mmol, 10 mol %) and nitromethane

(1.49 mL, 27.67 mmol, 10 equiv.) were added slowly and the reaction mixture was stirred for 3 hours at 0 °C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC and ^{19}F NMR). Triethylamine (0.974 mL, 6.93 mmol, 2.5 equiv.) and methanesulfonyl chloride (0.322 mL, 4.16 mmol, 1.5 equiv.) were added successively and the reaction mixture was stirred for 2 hours at 0 °C. Upon completion, the reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with a saturated NaHCO_3 aqueous solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL), the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford the desired product (**(±)-Z-59**) as a white solid (795.3 mg, **71%**). The crude product was engaged in the next step without further purification.

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{HF}} = 26.1$ Hz, CH-4), 7.30 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, CH-5), 3.79 (s, 3H, CH_3 -7), 2.47 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 16.8$ Hz, CH_2 -3), 2.12 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.3$ Hz, CH_2 -3), 1.49 (s, 9H, 3CH_3 -10), 1.47 (s, 9H, 3CH_3 -10).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 167.5 (d, $J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz, C-6), 150.3 (C-8), 150.0 (C-8), 139.1 (d, $J_{\text{CF}} = 9.0$ Hz, C-4), 133.9 (d, $J_{\text{CF}} = 14.9$ Hz, C-5), 82.9 (C-9), 82.5 (C-9), 81.2 (d, $J_{\text{CF}} = 234.1$ Hz, C-1), 52.4 (C-7), 47.2 (d, $J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz, C-2), 30.1 (d, $J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz, C-3), 29.0 (3C -10), 28.7 (3C -10).

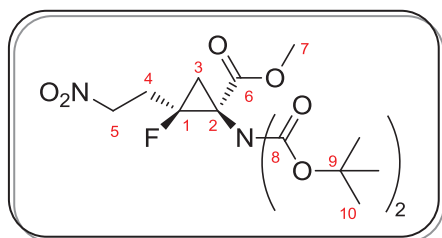
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -179.1 (ddd, $J_{\text{FH}} = 16.6, 21.4, 25.9$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 427.07 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 830.87 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 3446, 2981, 2936, 1796, 1732, 1536, 1463, 1435, 1371, 1276, 1256, 1156, 1097, 1119, 972, 854, 784 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_8\text{Na}$: 427.1493; found: 427.1485.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2-nitroethyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-Z-60)



Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_8$

MW: 406.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 92%

$R_f = 0.33$ (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White solid

mp = 80-82 °C

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (**(±)-Z-59**) (780.0 mg, 1.93 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous EtOH (40 mL) and cooled to 0 °C. Sodium borohydride (365.1 mg, 9.65 mmol, 5 equiv.) was added portionwise. After

stirring at room temperature for 1 hour, the reaction mixture was evaporated. The resulting residue was dissolved in EtOAc, quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution (20 mL) and aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL). The combined organic layers were washed with a saturated NaHCO_3 aqueous solution (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford (\pm)-**Z-60** as a white solid (721.2 mg, **92%**). No further purification was needed.

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 4.65 (m, 2H, CH_2 -5), 3.77 (s, 3H, CH_3 -7), 2.91 (m, 2H, CH_2 -4), 2.03 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.9$ Hz, CH_2 -3), 1.79 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 15.7$ Hz, CH_2 -3), 1.51 (s, 9H, 3CH_3 -10), 1.49 (s, 9H, 3CH_3 -10).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 169.5 (d, $J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz, C-6), 152.5 (C-8), 151.7 (C-8), 83.3 (C-9), 83.2 (C-9), 83.0 (d, $J_{\text{CF}} = 232.3$ Hz, C-1), 71.2 (C-5), 53.1 (C-7), 44.5 (d, $J_{\text{CF}} = 9.4$ Hz, C-2), 27.9 (d, $J_{\text{CF}} = 8.9$ Hz, C-3), 27.8 (3C -10), 27.7 (3C -10), 27.4 (d, $J_{\text{CF}} = 27.3$ Hz, C-4).

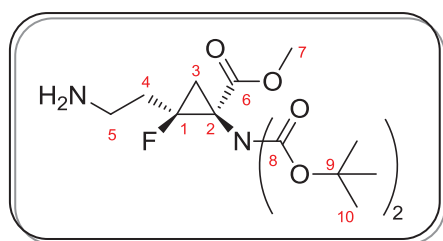
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -175.2 (dddd, $J_{\text{FH}} = 15.5, 17.5, 21.5, 24.6$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 428.93 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 3441, 2976, 2931, 1740, 1556, 1435, 1368, 1276, 1248, 1159, 1123, 1097, 854, 790 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_8\text{Na}$: 429.1649; **found:** 429.1635.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2-aminoethyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((\pm)-Z-61)



Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_6$

MW: 376.42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 86%

Pale yellow oil

Unstable product

A solution of (\pm)-**Z-60** (272.0 mg, 0.670 mmol, 1 equiv.) and palladium (10% wt. on carbon, 71.0 mg, 0.067 mmol, 10 mol %) in MeOH (6 mL) was stirred under a pressure of hydrogen at 10 bars for 16 hours, until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the desired product (\pm)-**Z-61** (216.9 mg, **86%**). The crude product was engaged in the next step without further purification.

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (bs, 2H, NH₂), 3.75 (s, 3H, CH₃-7), 3.07 (m, 2H, CH₂-5), 2.53 (m, 2H, CH₂-4), 1.99 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.3 Hz, *J*_{HF} = 13.1 Hz, CH₂-3), 1.67 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.9 Hz, *J*_{HF} = 21.8 Hz, CH₂-3), 1.49 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.47 (s, 9H, 3CH₃-10).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 169.5 (C-6), 153.0 (C-8), 151.8 (C-8), 84.8 (d, *J*_{CF} = 219.2 Hz, C-1), 83.7 (C-9), 83.2 (C-9), 53.1 (C-7), 44.8 (d, *J*_{CF} = 9.4 Hz, C-2), 37.6 (C-5), 30.9 (d, *J*_{CF} = 19.9 Hz, C-4), 28.2 (6C-10), 27.7 (d, *J*_{CF} = 9.5 Hz, C-3).

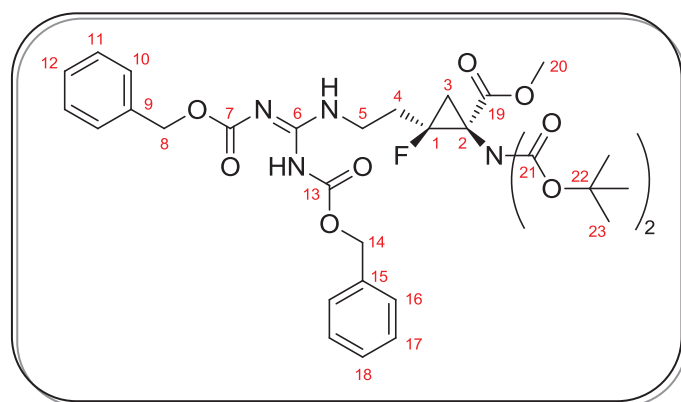
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -172.4 (dddd, *J*_{FF} = 14.6, 17.4, 22.6, 33.6 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 377.00 [M+H]⁺.

IR (neat): 1699, 1225, 1158, 1105, 1086, 1031, 1011, 846, 782 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₁₇H₃₀FN₂O₆: 377.2088; **found:** 377.2092.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-(2-(2,3-bis((benzyloxy)carbonyl)guanidino)ethyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-Z-63)



Formula: C₃₄H₄₃FN₄O₁₀

MW: 686.72 g·mol⁻¹

Yield: 24%

R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Pale yellow oil

In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **62** (97.9 mg, 0.213 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). Triethylamine (28.7 μL, 0.213 mmol, 1 equiv.) and **(±)-Z-61** (80.2 mg, 0.213 mmol, 1 equiv.) were added successively. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC and ¹⁹F NMR). Then, the mixture was quenched with a saturated NaHCO₃ aqueous solution and aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x1 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford **(±)-Z-63** as a pale yellow oil (35.1 mg, **24%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 11.64 (s, 1H, NH), 8.59 (t, 1H, *J*_{HH} = 5.4 Hz, NH), 7.35-7.18 (m, 10H, 2CH-10, 2CH-11, CH-12, 2CH-16, 2CH-17, CH-18), 5.08 (s, 2H, CH₂-8), 5.05 (s, 2H, CH₂-14), 3.63 (m, 2H, CH₂-5), 3.57 (s, 3H, CH₃-20), 2.33 (dt, 2H, *J*_{HH} = 5.9 Hz, *J*_{HF} = 25.4 Hz, CH₂-4), 1.92 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.4 Hz, *J*_{HF} = 18.2 Hz, CH₂-3), 1.59 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.3 Hz, *J*_{HF} = 22.1 Hz, CH₂-3), 1.43 (s, 9H, 3CH₃-23), 1.41 (s, 9H, 3CH₃-23).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (d, *J*_{CF} = 2.3 Hz, C-19), 163.7 (C-6), 155.9 (C-7), 153.4 (C-13), 152.2 (C-21), 152.0 (C-21), 136.9 (C-9), 134.8 (C-15), 128.8-127.9 (2C-10, 2C-11, C-12, 2C-16, 2C-17, C-18), 84.8 (d, *J*_{CF} = 231.6 Hz, C-1), 83.1 (C-22), 83.0 (C-22), 68.0 (C-8), 67.1 (C-14), 52.7 (C-20), 44.7 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-2), 37.5 (C-5), 28.9 (d, *J*_{CF} = 19.8 Hz, C-4), 28.1 (3C-23), 28.0 (3C-23), 27.6 (d, *J*_{CF} = 9.7 Hz, C-3).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -172.6 (m).

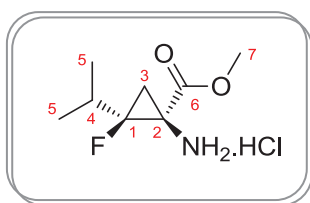
MS (ESI positive mode): *m/z* 687.27 [M+H]⁺; 709.00 [M+Na]⁺.

IR (neat): 3353, 2984, 1732, 1639, 1437, 1365, 1326, 1269, 1121, 1049, 751, 700 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₃₄H₄₃FN₄O₁₀: C, 59.47; H, 6.31; N, 8.16; **found:** C, 59.78; H, 6.38; N, 7.93.

Selective deprotections

Methyl 1-Amino-2-fluoro-2-isopropylcyclopropane carboxylate hydrochloride ((±)-Z-65)



Formula: C₈H₁₅ClFNO₂

MW: 211.66 g.mol⁻¹

Yield: quantitative

Pale yellow solid

mp = 192-194 °C

In a 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, (**±**)-Z-52 (700.0 mg, 1.87 mmol, 1 equiv.) was dissolved in MeOH (5 mL). A 4M HCl solution in 1,4-dioxane (3.5 mL) was added slowly and the solution was stirred at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford (**±**)-Z-65 as a pale yellow solid (395.8 mg, **quantitative**). No further purification was needed.

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 3.91 (s, 3H, CH₃-7), 2.08 (m, 1H, CH-4), 1.97 (m, 2H, CH₂-3), 1.22 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-5), 1.07 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.9 Hz, CH₃-5).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD): δ 167.6 (C-6), 87.6 (d, J_{CF} = 235.5 Hz, C-1), 54.6 (C-7), 41.1 (d, J_{CF} = 9.5 Hz, C-2), 29.7 (d, J_{CF} = 20.1 Hz, C-4), 23.2 (d, J_{CF} = 9.3 Hz, C-3), 17.8 (d, J_{CF} = 1.8 Hz, C-5), 17.6 (d, J_{CF} = 1.8 Hz, C-5).

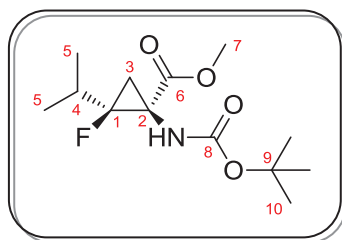
^{19}F NMR (282.4 MHz, CD_3OD): δ -196.6 (m).

GCMS: m/z 175 [M-HCl].

IR (neat): 2981, 2879, 2671, 2165, 1995, 1741, 1525, 1339, 1316, 1257, 1197, 1165, 889, 865, 784, 688, 539 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClFNO}_2$: C, 45.40; H, 7.14; N, 6.62; **found:** C, 45.53; H, 7.41; N, 6.60.

Methyl 1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropane carboxylate ((\pm)-Z-66)



Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$

MW: 275.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 93%

R_f = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Colorless oil

In a 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (\pm)-Z-52 (150.0 mg, 0.400 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH_3CN (5 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C and ytterbium (III) trifluoromethanesulfonate (24.8 mg, 0.040 mmol, 10 mol %) was added. The solution was stirred for 1 hour at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (30 mL) and the organic layer was washed with water (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL), the combined organic layers were washed with a saturated NaHCO_3 aqueous solution (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford a pale yellow solid. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford (\pm)-Z-66 as a colorless oil (102.4 mg, 93%).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 5.30 (bs, 1H, NH), 3.71 (s, 3H, CH_3 -7), 1.85 (2m, 2H, CH_2 -3 and CH-4), 1.52 (dd, 1H, J_{HH} = 7.8 Hz, J_{HF} = 21.4 Hz, CH_2 -3), 1.42 (s, 9H, 3 CH_3 -10), 1.10 (d, 3H, J_{HH} = 6.9 Hz, CH_3 -5), 0.92 (d, 3H, J_{HH} = 6.9 Hz, CH_3 -5).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 170.2 (C-6), 155.6 (C-8), 88.2 (d, J_{CF} = 236.7 Hz, C-1), 80.2 (C-9), 52.7 (C-7), 41.4 (d, J_{CF} = 9.2 Hz, C-2), 28.9 (d, J_{CF} = 20.4 Hz, C-4), 28.3 (3C-10), 25.9 (d, J_{CF} = 7.6 Hz, C-3), 17.6 (d, J_{CF} = 2.1 Hz, C-5), 17.3 (d, J_{CF} = 1.8 Hz, C-5).

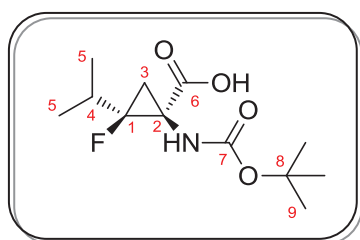
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -195.6 (m) and -195.2 (ddd, $J_{\text{FH}} = 16.1, 21.2, 35.9$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 275.73 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 298.20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 3255, 2976, 1710, 1360, 1326, 1254, 1200, 1155, 1047, 1027, 857, 706, 642, 442 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$: C, 56.71; H, 8.05; N, 5.09; **found:** C, 56.66; H, 8.07; N, 5.19.

1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropane carboxylic acid ((\pm)-Z-67**)**



Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$

MW: 261.29 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 76%

R_f = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

White solid

mp = 161-163 $^{\circ}\text{C}$

In a 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, (\pm)-**Z-66** (186.0 mg, 0.676 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solution of MeOH/water (2:3) (8.5 mL) and cooled to 0 $^{\circ}\text{C}$. Subsequently, lithium hydroxide (81.0 mg, 3.38 mmol, 5 equiv.) was added slowly and the solution was stirred under reflux until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (10 mL) and a 1M KHSO_4 aqueous solution was added until pH 2. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL), the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford (\pm)-**Z-67** as a white solid (134.2 mg, **76%**). No further purification was needed.

^1H NMR (300.1 MHz, CD_3OD): δ 5.00 (bs, 1H, NH), 2.07 (m, 1H, CH-4), 1.80 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 15.9$ Hz, CH₂-3), 1.45 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.43 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 20.9$ Hz, CH₂-3), 1.14 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH₃-5), 1.04 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH₃-5).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD): δ 176.2 (C-6), 161.1 (C-7), 91.9 (d, $J_{\text{CF}} = 235.0$ Hz, C-1), 83.2 (C-8), 45.0 (d, $J_{\text{CF}} = 9.2$ Hz, C-2), 31.1 (d, $J_{\text{CF}} = 20.2$ Hz, C-4), 29.4 (3C-9), 26.3 (d, $J_{\text{CF}} = 8.2$ Hz, C-3), 18.0 (d, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz, C-5), 17.8 (d, $J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz, C-5).

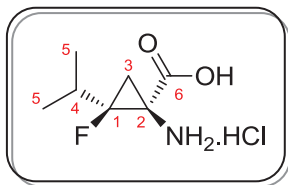
^{19}F NMR (282.4 MHz, CD_3OD): δ -192.5 (ddd, $J_{\text{FH}} = 16.1, 20.3, 34.7$ Hz) and -191.9 (ddd, $J_{\text{FH}} = 16.1, 20.9, 33.9$ Hz).

MS (ESI negative mode): m/z 259.93 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

IR (neat): 3246, 3089, 2977, 1691, 1646, 1408, 1367, 1165, 1084, 861, 795, 785, 618 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $C_{12}H_{20}FNO_4$: C, 55.16; H, 7.72; N, 5.36; **found**: C, 55.08; H, 7.96; N, 5.51.

1-Amino-2-fluoro-2-isopropylcyclopropyl carboxylic acid hydrochloride ((±)-Z-68)



Formula: $C_7H_{13}ClFNO_2$

MW: 197.64 g.mol⁻¹

Yield: 88%

Pale brownish solid

mp = 204-207 °C

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum, a magnetic stirrer and a reflux condenser, **(±)-Z-52** (366.0 mg, 0.975 mmol) was dissolved in a solution of AcOH/12M HCl (1:1) (50 mL). The solution was stirred under reflux for 30 hours until complete disappearance of starting material (monitored by ¹⁹F NMR). Then, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in a 1M HCl aqueous solution and the aqueous phase was washed with CH₂Cl₂ (10 mL) and Et₂O (10 mL). Subsequently, the aqueous phase was lyophilized to afford **(±)-Z-68** as a pale brownish solid (169.6 mg, **88%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 5.93 (bs, 2H, NH₂), 1.98 (3m, 3H, CH₂-**3** and CH-**4**), 1.14-1.04 (2m, 6H, 2CH₃-**5**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): δ 169.8 (C-**6**), 87.8 (d, *J*_{CF} = 233.9 Hz, C-**1**), 41.9 (C-**2**), 29.9 (d, *J*_{CF} = 17.6 Hz, C-**4**), 23.6 (C-**3**), 18.2 (2C-**5**).

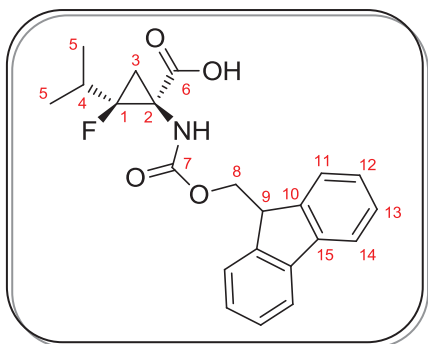
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): δ -197.1 (m).

MS (ESI negative mode): *m/z* 160.08 [M-H-HCl]⁻.

IR (neat): 2971, 2878, 1717, 1579, 1488, 1427, 1192, 1136, 1054, 889, 859, 677, 629, 551, 516 cm⁻¹.

HRMS (ESI negative mode) calcd. for C₇H₁₁FNO₂: 160.0774; **found:** 160.0771.

1-((((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropane
carboxylic acid ((±)-Z-69)



Formula: C₂₂H₂₂FNO₄

MW: 383.41 g.mol⁻¹

Yield: 68%

R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

White solid

mp = 180-182 °C

In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, (±)-Z-68 (20.0 mg, 0.101 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solution of 1,4-dioxane/water (1:1) (1.2 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Subsequently, potassium carboante (55.8 mg, 0.404 mmol, 4 equiv.) was added, followed by 9H-fluorenylmethyl succinimidyl carbonate (37.4 mg, 0.111 mmol, 1.1 equiv.) previously dissolved in 1,4-dioxane (0.175 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour and at 40 °C for 3 hours. Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (5 mL). The desired acid was extracted with a 1M NaHCO₃ aqueous solution (2x5 mL) in its sodium salt form. Then, the combined aqueous layers were acidified to pH 1 by addition of 1M HCl solution and extracted with EtOAc (3x5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford (±)-Z-69 as a white solid (26.3 mg, 68%). No further purification was needed.

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 8.01 (bs, 1H, OH), 7.80 (d, 2H, *J*_{HH} = 6.1 Hz, 2CH-14), 7.69 (d, 2H, *J*_{HH} = 9.0 Hz, 2CH-11), 7.38 (t, 2H, *J*_{HH} = 6.1 Hz, 2CH-13), 7.29 (t, 2H, *J*_{HH} = 8.9 Hz, 2CH-12), 4.28 (2m, 3H, CH₂-8 and CH-9), 2.14 (m, 1H, CH-4), 1.84 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.1 Hz, *J*_{HF} = 16.0 Hz, CH₂-3), 1.52 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.5 Hz, *J*_{HF} = 21.2 Hz, CH₂-3), 1.18 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-5), 1.11 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.9 Hz, CH₃-5).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): δ 173.6 (C-6), 159.2 (C-7), 145.3 (2C-10), 142.6 (2C-15), 128.8 (2C-13), 128.2 (2C-12), 126.4 (2C-11), 120.9 (2C-14), 89.4 (d, *J*_{CF} = 235.0 Hz, C-1), 68.2 (C-8), 48.4 (C-9), 42.6 (d, *J*_{CF} = 9.1 Hz, C-2), 30.0 (d, *J*_{CF} = 20.5 Hz, C-4), 26.4 (d, *J*_{CF} = 8.6 Hz, C-3), 18.1 (C-5), 17.9 (C-5).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): δ -193.0 (m).

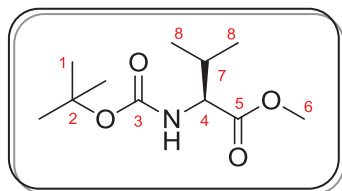
MS (ESI negative mode): *m/z* 381.30 [M-H]⁻; 764.87 [2M-H]⁻.

IR (neat): 3394, 2980, 1740, 1671, 1511, 1421, 1230, 1049, 889, 730, 666 cm⁻¹.

HRMS (ESI negative mode) calcd. for C₂₂H₂₁FNO₄: 382.1455; **found:** 382.1451.

Asymmetric synthesis of the analogue of leucine

(S)-Methyl 2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoate (70)



Formula: C₁₁H₂₁NO₄

MW: 231.29 g.mol⁻¹

Yield: quantitative

R_f = 0.48 (Cyclohexane/AcOEt: 9/1)

Yellowish oil

In a 1L round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, L-valine methyl ester hydrochloride (20.0 g, 0.119 mol, 1 equiv.) was dissolved in a solution of THF/MeOH (4:1) (310 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Di-*tert*-butyl dicarbonate (39.0 g, 0.179 mol, 1.5 equiv.) and sodium hydrogenocarbonate (30.0 g, 0.357 mol, 3 equiv.) were added successively and the reaction mixture was stirred at room temperature for 17 hours. Upon completion, the mixture was diluted with water (250 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (4x150 mL) and the combined organic layers were washed with a saturated NaHCO₃ aqueous solution (100 mL), brine (100 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting yellow crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford **70** as a yellowish oil (27.5 g, **quantitative**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.03 (d, 1H, *J*_{HH} = 8.8 Hz, NH), 4.21 (dd, 1H, *J*_{HH} = 4.8, 9.1 Hz, CH-4), 3.72 (s, 3H, CH₃-6), 2.12 (m, 1H, CH-7), 1.43 (s, 9H, 3CH₃-1), 0.94 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.88 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.8 Hz, CH₃-8).

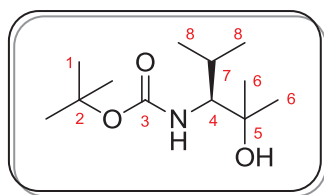
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 172.9 (C-5), 155.7 (C-3), 79.7 (C-2), 58.6 (C-4), 52.0 (C-6), 31.3 (C-7), 28.3 (3C-1), 19.0 (C-8), 17.6 (C-8).

MS (ESI positive mode): *m/z* 254.07 [M+Na]⁺; 485.73 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 2968, 1743, 1710, 1499, 1366, 1156, 1014, 907, 868, 778 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₁H₂₁NO₄: C, 57.12; H, 9.15; N, 6.06; **found:** C, 57.47; H, 9.14; N, 5.74.

(S)-tert-Butyl (2-hydroxy-2,4-dimethylpentan-3-yl)carbamate (71)



Formula: C₁₂H₂₅NO₃

MW: 231.33 g.mol⁻¹

Yield: 56%

R_f = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc: 7:3)

White crystals

mp = 65-68 °C

In a 500 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **70** (5.0 g, 21.62 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (125 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Methylmagnesium bromide (3.0M in Et₂O, 28.8 mL, 86.48 mmol, 4 equiv.) were added dropwise over 30 min *via* a syringe pump and the grey solution was stirred at room temperature for 20 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Subsequently, the reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with a solution of MeOH/water (3:1) (60 mL) carefully. The resulting precipitate was filtered through a pad of Celite®, the solid was washed with EtOAc (3x10 mL) and the combined filtrates were concentrated *in vacuo*. The orange crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford **71** as white crystals (2.80 g, 56%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 4.96 (d, 1H, *J*_{HH} = 10.4 Hz, NH), 3.28 (dd, 1H, *J*_{HH} = 2.4, 10.4 Hz, CH-4), 2.01 (m, 1H, CH-7), 1.36 (s, 9H, 3CH₃-1), 1.17 (s, 3H, CH₃-6), 1.13 (s, 3H, CH₃-6), 0.85 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.9 Hz, CH₃-8), 0.82 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.1 Hz, CH₃-8).

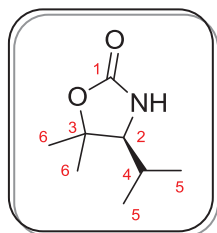
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 156.9 (C-3), 78.8 (C-2), 73.4 (C-5), 61.7 (C-4), 29.0 (C-3), 28.4 (C-1), 28.1 (C-6), 27.1 (C-6), 22.4 (C-8), 16.9 (C-8).

MS (ESI positive mode): *m/z* 231.87 [M+H]⁺; 462.60 [2M+H]⁺.

IR (neat): 3448, 3380, 2964, 1679, 1663, 1526, 1366, 1312, 1252, 1158, 1097, 951, 867, 640 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₂H₂₅NO₃: C, 62.30; H, 10.89; N, 6.05; **found:** C, 62.47; H, 11.05; N, 6.08.

(S)-4-Isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (72)



Formula: C₈H₁₅NO₂

MW: 157.21 g.mol⁻¹

Yield: 56%

R_f = 0.33 (Cyclohexane/AcOEt: 9/1)

White solid

mp = 86-88 °C

In a 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **71** (2.50 g, 10.81 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (50 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Potassium *tert*-butoxide (1.46 g, 12.97 mmol, 1.2 equiv.) was added and the resulting solution was stirred 0 °C for 1.5 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Subsequently, the reaction mixture was quenched with a saturated NH₄Cl aqueous solution at 0 °C and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give **72** as a white solid (951.7 mg, **56%**). The crude product was engaged in the next step without further purification.

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (bs, 1H, NH), 3.16 (d, 1H, *J*_{HH} = 8.6 Hz, CH-2), 1.79 (m, 1H, CH-4), 1.45 (s, 3H, CH₃-6), 1.35 (s, 3H, CH₃-6), 0.97 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.5 Hz, CH₃-5), 0.97 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.6 Hz, CH₃-5).

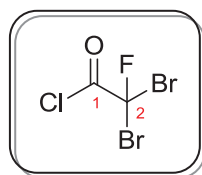
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 159.6 (C-1), 83.9 (C-3), 68.5 (C-2), 28.8 (C-4), 28.4 (C-6), 21.3 (C-6), 20.0 (C-5), 19.2 (C-5).

MS (ESI positive mode): *m/z* 158.00 [M+H]⁺; 315.00 [2M+H]⁺; 336.93 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3228, 2975, 1733, 1388, 1375, 1307, 1284, 1087, 1004, 688, 613 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₈H₁₅NO₂: C, 61.12; H, 9.62; N, 8.91; **found:** C, 61.22; H, 9.53; N, 8.90.

2,2-Dibromo-2-fluoroacetyl chloride (74)



Formula: C₂Br₂ClFO

MW: 254.28 g.mol⁻¹

Yield: 38% in two steps

Yellow liquid

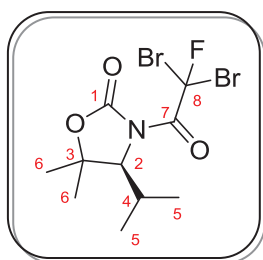
bp = 113-115 °C

1) In a 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, sodium hydroxide (3.44 g, 86.12 mmol, 1.2 equiv.) was added in anhydrous EtOH (60 mL). The resulting suspension was cooled to 0 °C and ethyl dibromofluoroacetate (10.0 mL, 71.77 mmol, 1 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 hour and at room temperature for 13 hours. Solvent was removed *in vacuo* and the residue was taken up in Et₂O/2M HCl aqueous solution (5:4) (90 mL). Solid NaCl was added to saturation and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2×100 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give **73** as a yellow liquid.

2) In a 250 mL round-bottom flask equipped with a septum, a magnetic stirrer and a reflux condenser under an Argon atmosphere, **73** (12.1 g, 51.44 mmol, 1 equiv.) was dissolved in thionyl chloride (30 mL). Few drops of DMF were added slowly and the resulting solution was stirred under reflux for 24 hours. Upon completion, the reaction mixture was distilled under atmospheric pressure to afford **74** as a yellow liquid (6.93 g, **38%** in two steps).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -59.7 (s).

(S)-3-(2,2-Dibromo-2-fluoroacetyl)-4-isopropyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (18)



Formula: C₁₀H₁₄Br₂FNO₃

MW: 375.03 g.mol⁻¹

Yield: 82%

R_f = 0.47 (Cyclohexane/AcOEt: 8/2)

Yellowish solid

mp = 63-66 °C

[α]_D²⁰ = +31.1 (1.0, CHCl₃)

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **72** (500.0 mg, 3.18 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (16 mL) and the resulting solution was cooled to -78 °C. *n*-Butyllithium (1.6M in hexanes, 2.09 mL, 3.34 mmol, 1.05 equiv.) was added dropwise. After stirring at -78 °C for 30 min, **74** (0.403 mL, 3.50 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 10 min until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the solution was allowed to warm to 0 °C and quenched with water (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford **18** as a yellowish solid (685.8 g, **82%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 4.22 (d, 1H, *J*_{HH} = 3.6 Hz, CH-2), 2.25 (m, 1H, CH-4), 1.55 (s, 3H, CH₃-6), 1.47 (s, 3H, CH₃-6), 1.08 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-5), 1.05 (d, 3H, *J*_{HH} = 6.9 Hz, CH₃-5).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 160.7 (d, $J_{\text{CF}} = 26.4$, C-7), 149.7 (C-1), 83.6 (C-3), 83.1 (d, $J_{\text{CF}} = 318.6$, C-8), 68.8 (C-2), 29.7 (C-4), 28.8 (C-6), 21.5 (C-5), 21.3 (C-6), 16.7 (C-5).

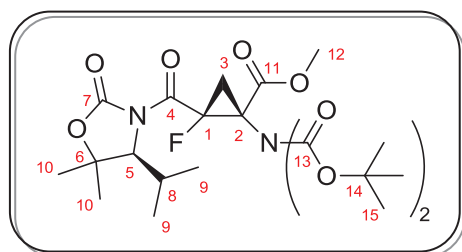
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -57.8 (s).

MS (ESI positive mode): m/z 375.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (neat): 3385, 2975, 2930, 1781, 1700, 1465, 1361, 1324, 1277, 1121, 1069, 955, 864, 811 cm^{-1} .

Elemental Analysis calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{FNO}_3$: C, 32.03; H, 3.76; N, 3.73; **found:** C, 32.03; H, 3.94; N, 3.69.

(1*S*,2*S*)-Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-((*S*)-4-isopropyl-5,5-dimethyl-2-oxooxazolidine-3-carbonyl)cyclopropane carboxylate ((1*S*,2*S*)-Z-75)



Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_9$

MW: 516.56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 56%

R_f = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Colorless oil

$[\alpha]_D^{20}$ = -37.4 (0.5, CHCl_3)

Lithium chloride (339.5 mg, 8.01 mmol, 3 equiv.) and zinc (349.2 mg, 5.34 mmol, 2 equiv.) were placed into a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, dried at 170 $^{\circ}\text{C}$ (10^{-1} mbar) for 60 min and then flushed with Argon. Subsequently, THF (13 mL), DMSO (11 μL) and TMSCl (32 μL) were added and the mixture was stirred vigorously at 50 $^{\circ}\text{C}$ for 15 min. Then, the mixture was cooled to -20 $^{\circ}\text{C}$ and **16** (0.96 g, 3.20 mmol, 1.2 equiv.) previously dissolved in THF (5 mL) was added. Finally, **18** (1.0 g, 2.67 mmol, 1 equiv.) dissolved in THF (5 mL) was added dropwise and the resulting mixture was stirred for 1 hour at -20 $^{\circ}\text{C}$ until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was poured into a mixture of EtOAc/water (3:2) (130 mL) and stirred vigorously. Then, the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL) and the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give **75** as a mixture of *Z* and *E* diastereoisomers (d.r. = 73:27 by ^{19}F NMR). The two isomers were separated by column chromatography on silica gel and **(1*S*,2*S*)-Z-75** was obtained as a colorless oil (562.5 mg, **56%**, overall yield: **78%**).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 4.06 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 3.5$ Hz, CH-5), 3.71 (s, 3H, CH_3 -12), 2.50 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.4$ Hz, CH_2 -3), 2.17 (m, 1H, CH-8), 2.02 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 24.6$ Hz, CH_2 -3), 1.52 (s, 3H, CH_3 -10), 1.46 (s, 18H, 6 CH_3 -15), 1.42 (s, 3H, CH_3 -10), 1.03 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH_3 -9), 0.98 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, CH_3 -9).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 169.1 (d, $J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz, C-11), 160.2 (d, $J_{\text{CF}} = 25.9$ Hz, C-4), 151.7 (C-7), 151.4 (C-13), 150.9 (C-13), 83.9 (C-6), 83.2 (2C-14), 82.8 (d, $J_{\text{CF}} = 243.2$ Hz, C-1), 66.9 (C-5), 52.8 (C-12), 45.0 (d, $J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz, C-2), 29.3 (d, $J_{\text{CF}} = 8.8$ Hz, C-3), 29.2 (C-8), 28.5 (C-10), 27.8 (6C-15), 21.3 (C-10), 21.2 (C-9), 16.8 (C-9).

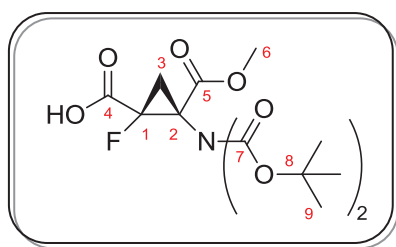
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -181.2 (dd, $J_{\text{FH}} = 17.4, 24.6$ Hz).

MS (ESI positive mode): m/z 539.93 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 2981, 1789, 1756, 1713, 1458, 1436, 1369, 1275, 1154, 1100, 921, 853, 766 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_9\text{Na}$: 539.2381; **found:** 539.2365.

(1S,2S)-2-(N,N-(Di-tert-butoxycarbonyl)amino)-1-fluoro-2-methoxycarbonylcyclopropane methanoic acid ((1S,2S)-Z-41)



Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNO}_8$

MW: 377.36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 82%

R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc: 2/8)

Yellow syrup

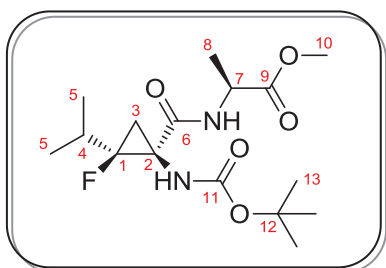
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -55.2 (0.5, CHCl_3)

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, **(1S,2S)-Z-75** (868.0 mg, 1.68 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solution of THF/water (85:15) (30 mL). Hydrogen peroxide (35% in water, 0.300 mL, 10.1 mmol, 6 equiv.) and lithium hydroxide (81.0 mg, 3.36 mmol, 2 equiv.) previously dissolved in water (40 mL) were added successively. After stirring at room temperature for 30 min, the reaction mixture was cooled to 0 °C and Na_2SO_3 (1.48 g, 11.76 mmol, 7 equiv.) previously dissolved in water (8 mL) was added slowly. Solvents were removed *in vacuo*, the resulting aqueous solution was acidified with a 1M KHSO_4 aqueous solution until pH 2 and extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford **(1S,2S)-Z-41** as a yellow syrup (519.9 mg, 82%). (For the analysis, see compound **(±)-Z-41**).

Application to the synthesis of peptidomimetics

Synthesis of the tripeptide Cbz-Ala-[(Z-F-cyclo)-Leu]-Ala-OMe

Methyl 2-(1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropane carboxamido)propanoate (**Z-76**)



Formula: C₁₆H₂₇FN₂O₅

MW: 346.39 g.mol⁻¹

Yield: 57%

R_f = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Yellowish oil

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (**±**)-**Z-67** (258.0 mg, 0.987 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (15 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Subsequently, HATU (448.7 mg, 1.18 mmol, 1.2 equiv.) and DIEA (0.894 mL, 5.13 mmol, 5.2 equiv.) were added, the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and allowed to warm to room temperature for 30 min. Then, a solution of L-alanine methyl ester hydrochloride (579.3 mg, 4.15 mmol, 4.2 equiv.), DBU (0.620 mL, 4.15 mmol, 4.2 equiv.) and DMAP (507.1 mg, 4.15 mmol, 4.2 equiv.) in anhydrous DMF (15 mL) was added dropwise and the resulting yellow solution was stirred at room temperature overnight. Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with a 1M NaHCO₃ aqueous solution (3x15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford **Z-76** (194.9 mg, **57%**) as a mixture of diastereomers (d.r. = 1:1 by ¹⁹F NMR).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.48 and 7.18 (bs, 1H, NH), 5.23 and 5.20 (bs, 1H, NH), 4.55 (q, 1H, *J*_{HH} = 7.2 Hz, CH-7), 3.73 and 3.71 (s, 3H, CH₃-10), 1.96 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.7 Hz, *J*_{HF} = 16.7 Hz, CH₂-3), 1.95 (m, 1H, CH-4), 1.45 and 1.44 (s, 9H, 3CH₃-13), 1.37 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.2 Hz, CH₃-8), 1.28 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.7 Hz, *J*_{HF} = 21.8 Hz, CH₂-3), 1.10 and 1.08 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-5), 0.98 and 0.96 (d, 3H, *J*_{HH} = 7.0 Hz, CH₃-5).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 173.2 (C-6), 168.3 and 168.1 (C-9), 156.1 and 156.0 (C-11), 88.6 (d, *J*_{CF} = 235.2 Hz, C-1), 81.2 (C-12), 52.6 and 52.5 (C-10), 48.6 and 48.5 (C-7), 42.5 (C-2), 28.5 (d, *J*_{CF} = 7.2 Hz, C-3), 28.3 and 28.2 (3C-13), 27.0 (C-8), 24.2 (C-4), 18.7 and 18.3 (C-5), 17.5 and 17.4 (C-5).

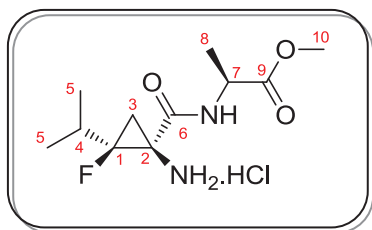
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -195.1 (m); -194.4 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 369.13 [M+Na]⁺; 714.80 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3293, 2971, 1755, 1694, 1647, 1507, 1367, 1275, 1249, 1207, 1160, 1059, 1041, 982, 853, 634 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_5$: 347.1982; **found:** 347.1993.

Methyl 2-(1-Amino-2-fluoro-2-isopropylcyclopropane carboxamido)propanoate
hydrochloride (Z-77)



Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_3$

MW: 282.74 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: quantitative

Brownish oil

The same procedure as described for the synthesis of (\pm)-**Z-65** was applied to **Z-76** to generate **Z-77** as a brownish oil in a quantitative yield as a mixture of diastereoisomers (d.r. = 1:1 by ^{19}F NMR).

^1H NMR (300.1 MHz, CD_3OD): δ 4.47 (m, 1H, CH-7), 3.69 (s, 3H, CH_3 -10), 3.57 (s, 2H, NH_2), 2.18 (m, 1H, CH_2 -3), 1.79 (2m, 2H, CH_2 -3 and CH-4), 1.41 (m, 3H, CH_3 -8), 1.20 (m, 3H, CH_3 -5), 1.08 (m, 3H, CH_3 -5).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD): δ 173.3 (C-9), 165.8 (C-6), 85.8 (d, J_{CF} = 236.1 Hz, C-1), 53.4 (C-10), 43.8 (C-7), 42.2 (C-2), 30.1 (d, J_{CF} = 9.3 Hz, C-3), 20.1 (d, J_{CF} = 13.1 Hz, C-4), 17.8 (C-8), 17.1 (C-5), 17.0 (C-5).

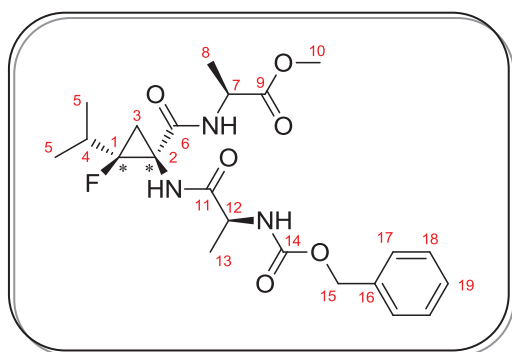
^{19}F NMR (282.4 MHz, CD_3OD): δ -197.9 (m); -197.7 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 247.11 [M-HCl]; 492.80 [2M-HCl].

IR (neat): 3424, 1731, 1650, 1556, 1442, 1214, 1159, 1050 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3$: 247.1458; **found:** 247.1456.

Methyl 2-(1-(2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)propanamido)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropane carboxamido) propanoate (Z-78a and Z-78b)



Formula: C₂₂H₃₀FN₃O₆

MW: 451.49 g.mol⁻¹

Yield: 76%

R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 4/6)

Z-78a

White solid

mp = 173-175 °C

[α]_D²⁰ = -92.8 (0.25, CHCl₃)

Z-78b

White solid

mp = 136-139 °C

[α]_D²⁰ = +34.4 (0.25, CHCl₃)

In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, *N*-Carbobenzyloxy-L-alanine (47.5 mg, 0.213 mmol, 3 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (1 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Subsequently, HATU (81.0 mg, 0.213 mmol, 3 equiv.) and *N*-methylmorpholine (39.0 μL, 0.355 mmol, 5 equiv.) were added successively. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and allowed to warm to room temperature for 30 min. Then, a solution of **Z-77** (20.0 mg, 0.071 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DMF (0.5 mL) was added dropwise and the resulting brownish solution was stirred at room temperature overnight. Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (10 mL). The organic layer was washed with a 1M NaHCO₃ aqueous solution (2x5 mL), water (5 mL) and brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (**±**)-**Z-78** as a mixture of diastereoisomers (d.r. = 1:1 by ¹⁹F NMR) easily separated by SFC to afford **Z-78a** and **Z-78b** (overall yield **76%**).

SFC conditions: CHIRALPAK column IA 250x20 mm - CO₂ 85% MeOH 15%, flow rate 60 mL/min - T = 35 °C, P outlet 100bet, 220 nm.

MS (ESI positive mode): *m/z* 475.27 [M+Na]⁺.

IR (neat): 3269, 3040, 2970, 2880, 1744, 1656, 1624, 1523, 1450, 1384, 1359, 1317, 1072, 1011, 885, 755 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₂₂H₃₀FN₃O₆: C, 58.53; H, 6.70; N, 9.31; **found:** C, 58.87; H, 6.76; N, 9.31.

✓ **Z-78a**

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (s, 1H, NH), 7.32 (s, 5H, 2CH-17, 2CH-18, CH-19), 6.73 (s, 1H, NH), 5.29 (s, 1H, NH), 5.10 (2d, 2H, CH₂-15), 4.47 (q, 1H, *J*_{HH} = 7.2 Hz, CH-7), 4.05 (q, 1H, *J*_{HH} = 6.4 Hz, CH-12), 3.69 (s, 3H, CH₃-10), 2.06 (m, 1H, CH-4), 1.98 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.8 Hz, *J*_{HF} = 17.1 Hz, CH₂-3), 1.36 (2m,

6H, CH₃-**8** and CH₃-**13**), 1.26 (m, 1H, CH₂-**3**), 1.10 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH₃-**5**), 1.03 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH₃-**5**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C-**9**), 173.2 (C-**11**), 167.5 (C-**6**), 156.4 (C-**14**), 135.8 (C-**16**), 128.6-128.0 (2C-**17**, 2C-**18**, C-**19**), 88.2 (d, $J_{\text{CF}} = 234.9$ Hz, C-**1**), 67.3 (C-**15**), 52.2 (C-**10**), 51.1 (C-**12**), 48.6 (C-**7**), 41.3 (d, $J_{\text{CF}} = 8.7$ Hz, C-**2**), 28.1 (d, $J_{\text{CF}} = 20.1$ Hz, C-**4**), 24.2 (d, $J_{\text{CF}} = 8.4$ Hz, C-**3**), 17.8-17.0 (2C-**5**, C-**8**, C-**13**).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -194.07 (ddd, $J_{\text{FH}} = 17.2, 21.7, 35.3$ Hz).

✓ **Z-78b**

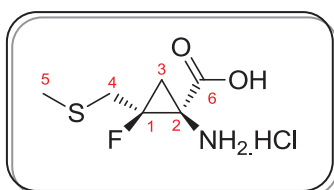
¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (s, 1H, NH), 7.34 (s, 5H, 2CH-**17**, 2CH-**18**, CH-**19**), 6.96 (s, 1H, NH), 5.40 (s, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, CH₂-**15**), 4.50 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH-**7**), 4.20 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz, CH-**12**), 3.70 (s, 3H, CH₃-**10**), 2.00 (m, 1H, CH-**4**), 1.93 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 16.7$ Hz, CH₂-**3**), 1.41 (2m, 6H, CH₃-**8** and CH₃-**13**), 1.27 (m, 1H, CH₂-**3**), 1.11 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH₃-**5**), 1.05 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH₃-**5**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 174.2 (C-**9**), 173.2 (C-**11**), 167.4 (C-**6**), 156.4 (C-**14**), 135.9 (C-**16**), 128.6-128.1 (2C-**17**, 2C-**18**, C-**19**), 87.7 (d, $J_{\text{CF}} = 235.9$ Hz, C-**1**), 67.2 (C-**15**), 52.4 (C-**10**), 50.9 (C-**12**), 48.6 (C-**7**), 41.8 (d, $J_{\text{CF}} = 9.0$ Hz, C-**2**), 28.4 (d, $J_{\text{CF}} = 20.3$ Hz, C-**4**), 23.7 (d, $J_{\text{CF}} = 9.3$ Hz, C-**3**), 17.9-17.4 (2C-**5**, C-**8**, C-**13**).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -194.09 (m).

Synthesis of the tetrapeptide H-Phe-[(Z-F-cyclo)-Met]-Arg-Phe-NH₂

1-Amino-2-fluoro-2-((methylthio)methyl)cyclopropane carboxylic acid hydrochloride ((±)-Z-81)



Formula: C₆H₁₁ClFNO₃S

MW: 215.67 g.mol⁻¹

Yield: 88%

Brownish solid

mp = 154-156 °C

The same procedure as described for the synthesis of (±)-Z-68 was applied to (±)-Z-44 to generate (±)-Z-81 as a brownish solid (88%).

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 8.66 (bs, 1H, OH), 2.82 (dd, 1H, *J*_{HH} = 15.7 Hz, *J*_{HF} = 21.5 Hz, CH₂-4), 2.61 (dd, 1H, *J*_{HH} = 15.5 Hz, *J*_{HF} = 29.8 Hz, CH₂-4), 1.69 (s, 3H, CH₃-5), 1.65 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.1 Hz, *J*_{HF} = 31.7 Hz, CH₂-3), 1.50 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.1 Hz, *J*_{HF} = 16.2 Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): δ 168.6 (C-6), 85.5 (d, *J*_{CF} = 230.3 Hz, C-1), 41.4 (d, *J*_{CF} = 9.9 Hz, C-2), 34.9 (d, *J*_{CF} = 22.0 Hz, C-4), 24.6 (d, *J*_{CF} = 9.9 Hz, C-3), 17.0 (C-5).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): δ -178.6 (m).

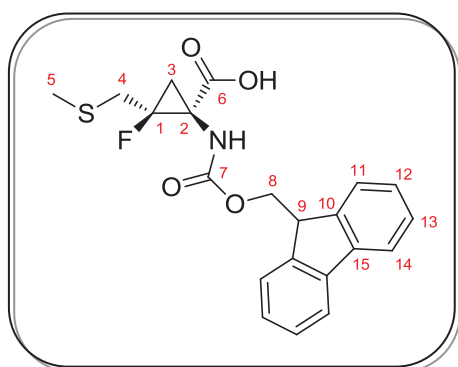
MS (ESI positive mode): *m/z* 179.93 [M+H-HCl]⁺.

MS (ESI negative mode): *m/z* 177.93 [M-H-HCl]⁻.

IR (neat): 3394, 2926, 1698, 1511, 1426, 1251, 1086, 1054, 899, 746 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₆H₉FNO₂S: 178.0338; **found:** 178.0334.

1-((((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-2-fluoro-2-(methylthio)methylcyclopropyl carboxylic acid ((±)-Z-82)



Formula: C₂₁H₂₀FNO₄S

MW: 401.45 g.mol⁻¹

Yield: 46%

R_f = 0.18 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

White solid

mp = 172-175 °C

The same procedure as described for the synthesis of (±)-Z-69 was applied to (±)-Z-81 to generate (±)-Z-82 as a white solid (46%).

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 7.74 (d, 2H, *J*_{HH} = 7.5 Hz, 2CH-14), 7.63 (m, 2H, 2CH-11), 7.35 (t, 2H, *J*_{HH} = 7.4 Hz, 2CH-13), 7.27 (t, 2H, *J*_{HH} = 7.1 Hz, 2CH-12), 4.29 (2s, 2H, CH₂-8), 4.18 (m, 1H, CH-9), 3.29 (m, 2H, CH₂-4), 2.22 (s, 3H, CH₃-5), 1.94 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.6 Hz, *J*_{HF} = 15.8 Hz, CH₂-3), 1.61 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.4 Hz, *J*_{HF} = 21.2 Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): δ 175.3 (C-6), 159.5 (C-7), 145.3 (2C-10), 142.6 (2C-15), 128.8-121.0 (2C-11, 2C-12, 2C-13, 2C-14), 86.7 (d, *J*_{CF} = 229.1 Hz, C-1), 68.3 (C-8), 48.5 (C-9), 43.8 (d, *J*_{CF} = 6.7 Hz, C-2), 35.5 (d, *J*_{CF} = 22.0 Hz, C-4), 26.8 (d, *J*_{CF} = 7.8 Hz, C-3), 16.7 (C-5).

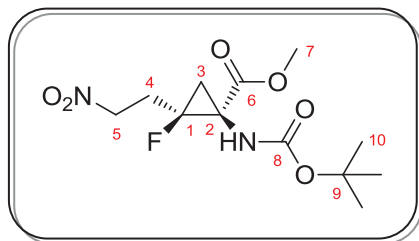
^{19}F NMR (282.4 MHz, CD_3OD): δ -176.6 (m)

MS (ESI negative mode): m/z 399.87 $[\text{M-H}]^-$; 800.73 $[2\text{M-H}]^-$.

IR (neat): 3274, 3147, 2935, 1707, 1423, 1332, 1205, 1096, 987, 890, 769, 642, 563, 442 cm^{-1} .

Fluorinated cyclopropanes of industrial interest

Methyl (1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-(2-nitroethyl)cyclopropane carboxylate ((±)-Z-87)



Formula: C₁₂H₁₉FN₂O₆

MW: 306.29 g.mol⁻¹

Yield: 60%

R_f = 0.36 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White solid

mp = 105-107 °C

The same procedure as described for the synthesis of (±)-Z-66 was applied to (±)-Z-60 to generate (±)-Z-87 as a white solid (60%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.23 (bs, 1H, NH), 4.62 (t, 2H, *J*_{HH} = 6.9 Hz, CH₂-5), 3.75 (s, 3H, CH₃-7), 2.80 (m, 2H, CH₂-4), 1.92 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.9 Hz, *J*_{HF} = 16.1 Hz, CH₂-3), 1.69 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.0 Hz, *J*_{HF} = 21.4 Hz, CH₂-3), 1.44 (s, 9H, 3CH₃-10).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 170.0 (C-6), 155.6 (C-8), 81.6 (d, *J*_{CF} = 231.3 Hz, C-1), 80.5 (C-9), 71.3 (C-5), 53.1 (C-7), 40.3 (d, *J*_{CF} = 9.7 Hz, C-2), 28.1 (3C-10), 27.9 (C-4), 25.7 (d, *J*_{CF} = 8.2 Hz, C-3).

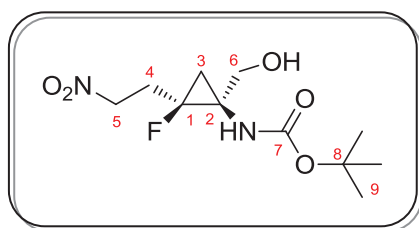
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -179.5 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 329.07 [M+Na]⁺.

IR (neat): 2928, 2102, 1700, 1510, 1424, 1281, 1089, 1050, 757, 738 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₂H₁₉FN₂O₆: C, 47.06; H, 6.25; N, 9.15; **found:** C, 47.34; H, 6.26; N, 9.06.

tert-Butyl(2-fluoro-1-(hydroxymethyl)-2-(2-nitroethyl)cyclopropane) carbamate ((±)-Z-89)



Formula: C₁₁H₁₉FN₂O₅

MW: 278.28 g.mol⁻¹

Yield: 56%

R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

White solid

mp = 94-96 °C

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (**±**)-**Z-87** (260.0 mg, 0.849 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL). The reaction mixture was cooled to -30 °C and DIBAL-H (1.0M in CH₂Cl₂, 2.12 mL, 2.12 mmol, 2.5 equiv.) was added dropwise. The resulting solution was stirred at -30 °C for 5 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the mixture was quenched with water (5 mL) and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL) and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (**±**)-**Z-89** as a white solid (132.3 mg, 56%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.06 (bs, 1H, NH), 4.77 (m, 2H, CH₂-5), 4.00 (m, 1H, CH₂-6), 3.40 (dd, 1H, *J*_{HH} = 6.2, 12.1 Hz, CH₂-6), 2.82 (m, 1H, CH₂-4), 2.57 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 6.6, 14.6 Hz, *J*_{HF} = 31.6 Hz, CH₂-4), 1.46 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.26 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.3 Hz, *J*_{HF} = 21.6 Hz, CH₂-3), 1.12 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.2 Hz, *J*_{HF} = 13.6 Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 158.1 (C-7), 80.0 (d, *J*_{CF} = 223.5 Hz, C-1), 81.0 (C-8), 71.7 (C-5), 66.0 (C-6), 40.7 (d, *J*_{CF} = 8.7 Hz, C-2), 29.8 (d, *J*_{CF} = 21.1 Hz, C-4), 28.2 (3C-9), 22.2 (d, *J*_{CF} = 10.4 Hz, C-3).

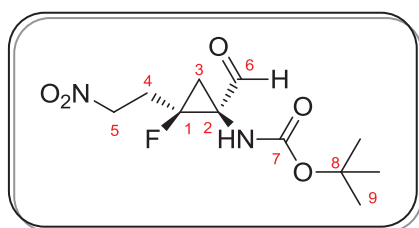
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -185.8 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 279.00 [M+H]⁺; 301.27 [M+Na]⁺.

IR (neat): 3261, 2978, 2923, 1731, 1683, 1550, 1410, 1368, 1296, 1162, 1053, 902, 678 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₁H₁₉FN₂O₅: C, 47.48; H, 6.88; N, 10.07; **found:** C, 47.78; H, 7.13; N, 9.95.

tert-Butyl(2-fluoro-1-formyl-2-(2-nitroethyl)cyclopropane) carbamate ((±)-Z-86)



Formula: C₁₁H₁₇FN₂O₅

MW: 276.26 g.mol⁻¹

Yield: 85%

R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

Yellowish oil

The same procedure as described for the synthesis of (**±**)-**Z-47** was applied to (**±**)-**Z-89** to generate (**±**)-**Z-86** as a yellowish oil (85%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 9.65 (s, 1H, CHO), 5.72 (bs, 1H, NH), 4.52 (m, 2H, CH₂-5), 2.74 (m, 1H, CH₂-4), 2.53 (m, 1H, CH₂-4), 1.82 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.9 Hz, *J*_{HF} = 16.8 Hz, CH₂-3), 1.63 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.7 Hz, *J*_{HF} = 21.0 Hz, CH₂-3), 1.39 (s, 9H, 3CH₃-9).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 199.7 (C-6), 156.5 (C-7), 83.3 (d, *J*_{CF} = 233.6 Hz, C-1), 80.9 (C-8), 71.3 (C-5), 46.3 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-2), 28.6 (3C-9), 26.4 (d, *J*_{CF} = 20.3 Hz, C-4), 25.9 (d, *J*_{CF} = 8.7 Hz, C-3).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -177.0 (m).

MS (API negative mode): *m/z* 275.10 [M-H]⁻.

IR (neat): 3304, 2990, 2869, 1719, 1677, 1556, 1525, 1374, 1296, 1156, 1066, 920, 860, 678 cm⁻¹.

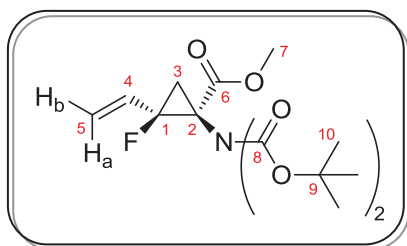
Elemental Analysis calcd. for C₁₁H₁₇FN₂O₅: C, 47.82; H, 6.20; N, 10.14; **found:** C, 47.97; H, 6.36; N, 10.35.

CHAPTER 2

Synthesis of fluorinated analogues of NS3/4A serine protease inhibitors

Synthesis of the fluorinated analog of a Vaniprevir building block

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-vinylcyclopropane carboxylate ((±)-**Z-91**)



Formula: C₁₇H₂₆FNO₆

MW: 359.40 g.mol⁻¹

Yield: 86%

R_f = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

White solid

mp = 61-64°C

In a 500 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, methyltriphenylphosphonium bromide (10.8 g, 30.45 mmol, 2.5 equiv.) was added in anhydrous Et₂O (150 mL). The resulting suspension was cooled to 0 °C and stirred for 10 min. Then, potassium bis(trimethylsilyl)amide (0.5 M in toluene, 60.9 mL, 30.45 mmol, 2.5 equiv.) was added and the yellow solution was stirred for 10 min at 0 °C. Subsequently, the reaction mixture was cooled to -78 °C and (**±**)-**Z-47** (4.40 g, 12.18 mmol, 1 equiv.), previously dissolved in anhydrous Et₂O (50 mL), was added slowly. The resulting orange solution was stirred at -78 °C for 15 min and at 0 °C for 2 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was quenched with water and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x30 mL), the combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford a brownish oil. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (**±**)-**Z-91** as a white solid (3.76 g, **86%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.84 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 11.1, 17.2 Hz, *J*_{HF} = 23.1 Hz, CH-4), 5.25 (dd, 1H, *J*_{HH} = 1.3, 17.3 Hz, CH₂-5a), 5.06 (dd, 1H, *J*_{HH} = 1.3, 11.1 Hz, CH₂-5b), 3.42 (s, 3H, CH₃-7), 1.91 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.4 Hz, *J*_{HF} = 17.3 Hz, CH₂-3), 1.52 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.3 Hz, *J*_{HF} = 21.7 Hz, CH₂-3), 1.19 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.15 (s, 9H, 3CH₃-10).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (d, *J*_{CF} = 2.3 Hz, C-6), 150.7 (C-8), 150.3 (C-8), 129.3 (d, *J*_{CF} = 18.9 Hz, C-4), 116.0 (d, *J*_{CF} = 9.8 Hz, C-5), 83.1 (d, *J*_{CF} = 233.0 Hz, C-1), 81.9 (C-9), 81.4 (C-9), 51.2 (C-7), 46.1 (d, *J*_{CF} = 9.1 Hz, C-2), 27.7 (d, *J*_{CF} = 8.3 Hz, C-3), 27.1 (3C-10), 27.0 (3C-10).

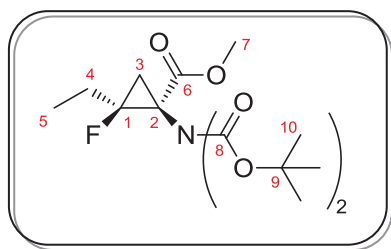
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -180.1 (ddd, *J*_{FH} = 17.3, 21.7, 23.1 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 382.00 [M+Na]⁺.

IR (neat): 2993, 2957, 1788, 1732, 1286, 1251, 1155, 1084, 1028, 851, 785, 679, 466 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₇H₂₆FNO₆: C, 56.81; H, 7.29; N, 3.90; **found:** C, 56.42; H, 7.34; N, 3.89.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-ethyl-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-Z-92)



Formula: C₁₇H₂₈FNO₆

MW: 361.19 g.mol⁻¹

Yield: 88%

R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc: 9/1)

White solid

mp = 62-64°C

The same procedure as described for the synthesis of (±)-Z-52 was applied to (±)-Z-91 to generate (±)-Z-92 as a white solid (88%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.71 (s, 3H, CH₃-7), 2.03 (dq, 2H, *J*_{HH} = 7.4 Hz, *J*_{HF} = 28.6 Hz, CH₂-4), 1.91 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.2 Hz, *J*_{HF} = 18.0 Hz, CH₂-3), 1.59 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.1 Hz, *J*_{HF} = 22.0 Hz, CH₂-3), 1.48 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.46 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.10 (t, 3H, *J*_{HH} = 7.5 Hz, CH₃-5).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (d, *J*_{CF} = 2.4 Hz, C-6), 152.0 (2C-8), 87.1 (d, *J*_{CF} = 232.6 Hz, C-1), 82.7 (C-9), 82.5 (C-9), 52.6 (C-7), 45.5 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-2), 28.0 (3C-10), 27.9 (3C-10), 27.5 (d, *J*_{CF} = 9.7 Hz, C-3), 22.7 (d, *J*_{CF} = 21.2 Hz, C-4), 9.4 (d, *J*_{CF} = 1.4 Hz, C-5).

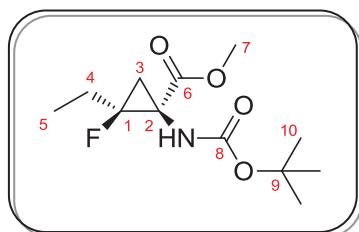
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -174.7 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 384.13 [M+Na]⁺; 745.07 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 2983, 2941, 1795, 1728, 1432, 1369, 1285, 1153, 1081, 853 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₇H₂₈FNO₆: C, 56.50; H, 7.81; N, 3.88; **found:** C, 56.67; H, 8.06; N, 4.03.

Methyl 1-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-ethyl-2-fluorocyclopropane carboxylate ((±)-Z-93)



Formula: C₁₂H₂₀FNO₄

MW: 261.29 g.mol⁻¹

Yield: 92%

R_f = 0.44 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

White solid

mp = 87-89°C

The same procedure as described for the synthesis of (±)-Z-66 was applied to (±)-Z-92 to generate (±)-Z-93 as a white solid (92%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (bs, 1H, NH), 3.71 (s, 3H, CH₃-7), 1.92 (2m, 3H, CH₂-3 and CH₂-4), 1.55 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.6 Hz, *J*_{HF} = 21.5 Hz, CH₂-3), 1.42 (s, 9H, 3CH₃-10), 1.00 (t, 3H, *J*_{HH} = 7.3 Hz, CH₃-5).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 170.4 (C-6), 155.7 (C-8), 85.6 (d, *J*_{CF} = 232.7 Hz, C-1), 80.2 (C-9), 52.6 (C-7), 40.7 (d, *J*_{CF} = 9.0 Hz, C-2), 28.2 (3C-10), 25.9 (d, *J*_{CF} = 7.7 Hz, C-3), 23.4 (d, *J*_{CF} = 21.3 Hz, C-4), 9.3 (C-5).

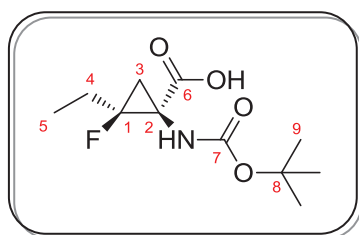
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -174.7 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 284.07 [M+Na]⁺; 544.87 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3262, 3147, 2978, 2935, 1701, 1429, 1362, 1199, 1168, 1096, 1029, 896, 775, 709 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₁₂H₂₁FNO₄: 262.1455; **found:** 262.1452.

1-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-2-ethyl-2-fluorocyclopropane carboxylic acid ((±)-Z-94)



Formula: C₁₁H₁₈FNO₄

MW: 247.26 g.mol⁻¹

Yield: 87%

R_f = 0.36 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

White solid

mp = 142-144 °C

The same procedure as described for the synthesis of (±)-Z-67 was applied to (±)-Z-93 to generate (±)-Z-94 as a white solid (87%).

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 5.38 (bs, 1H, NH), 2.04 (m, 2H, CH₂-4), 1.81 (dd, 1H, *J*_{HH} = 7.5 Hz, *J*_{HF} = 15.8 Hz, CH₂-3), 1.51 (m, 1H, CH₂-3), 1.47 (s, 9H, 3CH₃-9), 1.09 (t, 3H, *J*_{HH} = 7.3 Hz, CH₃-5).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): δ 173.6 (C-6), 158.6 (C-7), 86.8 (d, *J*_{CF} = 230.9 Hz, C-1), 80.7 (C-8), 41.8 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-2), 28.8 (3C-9), 26.5 (d, *J*_{CF} = 8.4 Hz, C-3), 24.6 (d, *J*_{CF} = 21.5 Hz, C-4), 9.9 (C-5).

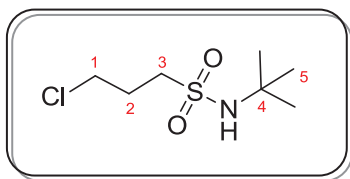
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): δ -180.9 (m).

MS (ESI negative mode): *m/z* 245.93 [M-H]⁻; 493.00 [2M-H]⁻.

IR (neat): 2990, 2929, 1719, 1683, 1646, 1410, 1368, 1320, 1211, 1168, 1053, 902, 830, 781 cm⁻¹.

HRMS (ESI negative mode) calcd. for C₁₁H₁₇FNO₄: 246.1142; **found:** 246.1145.

N-tert-Butyl-(3-chloro)propylsulfonamide (95)



Formula: C₇H₁₆ClNO₂S

MW: 213.73 g.mol⁻¹

Yield: 83%

R_f = 0.41 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Pale yellow needles

mp = 78-80 °C

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, *tert*-butylamine (1.65 g, 22.60 mmol, 2 equiv.) was dissolved in THF (20 mL). The resulting solution was cooled to -20 °C and 3-chloropropanesulfonyl chloride (2.00 g, 11.30 mmol, 1 equiv.) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo*. Subsequently, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), washed with a 1M HCl aqueous solution (10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford a yellow solid. The resulting crude product was purified by recrystallization from hexanes to afford **95** as pale yellow needles (2.0 g, 83%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.03 (bs, 1H, NH), 3.60 (t, 2H, *J*_{HH} = 6.0 Hz, CH₂-1), 3.12 (t, 2H, *J*_{HH} = 7.2 Hz, CH₂-3), 2.17 (m, 2H, CH₂-2), 1.28 (s, 9H, 3CH₃-5).

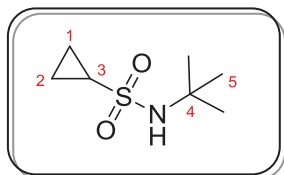
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 54.4 (C-4), 52.9 (C-3), 42.8 (C-1), 30.0 (3C-5), 27.1 (C-2).

GCMS: *m/z* 213.

IR (neat): 3290, 2976, 1732, 1620, 1433, 1297, 1138, 1126, 1013, 764 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₇H₁₆ClNO₂S: C, 39.34; H, 7.55; N, 6.55; S, 15.00; **found:** C, 39.34; H, 7.70; N, 6.75; S, 14.86.

Cyclopropanesulfonic acid *tert*-butylamine (96)



Formula: C₇H₁₅NO₂S

MW: 177.26 g.mol⁻¹

Yield: 88%

R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

White solid

mp = 84-87 °C

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **95** (1.63 g, 7.63 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (50 mL). The resulting solution was cooled to -78 °C, and *n*-butyllithium (1.6M in hexanes, 9.54 mL, 15.26 mmol, 2 equiv.) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Subsequently, the mixture was concentrated *in vacuo* and dissolved in a solution of EtOAc/water (2:1) (30 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was purified by recrystallization from hexanes to give **96** as a white solid (1.19 g, **88%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (bs, 1H, NH), 2.47 (m, 1H, CH-**3**), 1.40 (s, 9H, CH₃-**5**), 1.10 (2m, 4H, CH₂-**1** et CH₂-**2**).

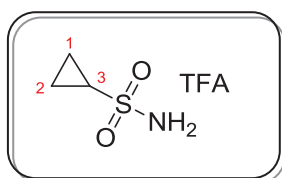
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 53.9 (C-**4**), 33.3 (C-**3**), 30.4 (3C-**5**), 6.3 (C-**1** and C-**2**).

GCMS: *m/z* 177.

IR (neat): 3389, 3256, 2968, 1729, 1666, 1511, 1426, 1234, 879, 740, 538 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₇H₁₅NO₂S: C, 47.43; H, 8.53; N, 7.90; S, 18.09; **found:** C, 47.65; H, 8.72; N, 7.89; S, 17.94.

Cyclopropanesulfonamide trifluoroacetate (**97**)



Formula: C₅H₈F₃NO₄S

MW: 235.01 g.mol⁻¹

Yield: 91%

Yellowish solid

mp = 66-69 °C

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **96** (1.60 g, 9.03 mmol, 1 equiv.) was dissolved in trifluoroacetic acid (10 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the mixture was concentrated *in vacuo* to give a brownish solid. The resulting crude product was purified by recrystallization from a solution of hexanes/EtOAc (4:1) to afford the expected product **97** as a yellowish solid (1.93 g, **91%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 4.62 (bs, 2H, NH₂), 2.59 (m, 1H, CH-**3**), 1.15 (2m, 4H, CH₂-**1** et CH₂-**2**).

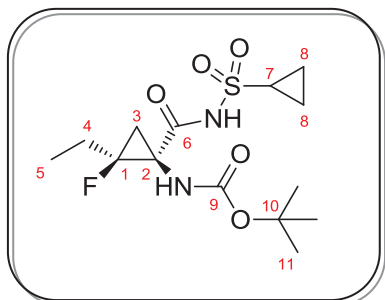
¹³C NMR (75.4 MHz, DMSO): δ 33.1 (C-**3**), 5.1 (C-**1** and C-**2**).

GCMS: *m/z* 121 [M-TFA].

IR (neat): 3384, 3277, 1521, 1312, 1285, 1135, 1046, 903, 789, 706, 549, 511 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_2\text{S}$: 122.0276; **found:** 122.0280.

tert-Butyl(1-((cyclopropylsulfonyl)carbamoyl)-2-ethyl-2-fluorocyclopropane)carbamate ((±)-Z-90)



Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$

MW: 350.41 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 61%

R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Beige solid

mp = 141-143 $^{\circ}\text{C}$

In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum, a magnetic stirrer and a reflux condenser under an Argon atmosphere, **(±)-Z-94** (30.0 mg, 0.121 mmol, 1 equiv.) and 1,1'-carbonyldiimidazole (39.2 mg, 0.242 mmol, 2 equiv.) were dissolved in THF (1 mL). The resulting solution was stirred under reflux for 1 hour. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and a solution of **97** (56.9 mg, 0.242 mmol, 2 equiv.) and DBU (54 μL , 0.363 mmol, 3 equiv.) in THF (0.5 mL) was added. The solution was stirred at 50 $^{\circ}\text{C}$ for 48 hours. Subsequently, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 (10 mL). The organic layer was washed with a 1M NaHSO_4 aqueous solution (5 mL) and brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford **(±)-Z-90** as a beige solid (25.9 mg, 61%).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 9.76 (bs, 1H, NH), 5.44 (bs, 1H, NH), 2.94 (m, 1H, CH-7), 1.91 (2m, 3H, CH_2 -3 and CH_2 -4), 1.46 (s, 9H, 3 CH_3 -11), 1.30 (2m, 3H, CH_2 -3 and CH_2 -8), 1.05 (2m, 5H, CH_3 -5 and CH_2 -8).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 168.2 (C-6), 156.8 (C-9), 86.2 (d, J_{CF} = 237.5 Hz, C-1), 82.1 (C-10), 42.7 (d, J_{CF} = 9.3 Hz, C-2), 31.0 (C-7), 28.2 (3C-11), 27.9 (C-3), 23.0 (d, J_{CF} = 20.9 Hz, C-4), 9.5 (C-5), 6.2 (2C-8).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -179.6 (m).

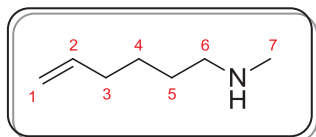
MS (ESI positive mode): m/z 373.03 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 389.00 $[\text{M}+\text{K}]^+$; 723.00 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 3298, 2978, 2124, 1695, 1507, 1423, 1344, 1271, 1162, 1029, 884, 799, 690, 575, 479 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$: 351.1390; **found:** 351.1393.

Synthesis of the fluorinated analogue of TMC 435

(Hex-5-enyl)methylamine (103)



Formula: C₇H₁₅N

MW: 113.20 g.mol⁻¹

Yield: 46%

Colorless liquid

bp = 50 °C (13 mmHg)

1) In a 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, *N*-methyl-trifluoroacetamide (13.0 g, 0.102 mol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (90 mL). The mixture was cooled to 0 °C, sodium hydride (2.58 g, 0.107 mol, 1.05 equiv.) was slowly added and the reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature. Then, 6-bromo-1-hexene (20.0 g, 0.123 mol, 1.2 equiv.) previously dissolved in anhydrous DMF (20 mL) was added dropwise *via* a dropping funnel and the resulting yellowish solution was heated at 70 °C for 12 hours. The reaction mixture was poured on water (100 mL) and extracted with Et₂O (4x25 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to afford **105** as a yellow oil.

2) Subsequently, **105** (19.9 g, 0.102 mol, 1 equiv.) was dissolved in MeOH (140 mL) and an aqueous solution of KOH (114.5 g, 2.04 mol, 20 equiv., 90 mL of water) was added dropwise *via* a dropping funnel at 0°C. The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Then, the reaction mixture was poured on water (70 mL) and extracted with Et₂O (4x35 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and Et₂O was distilled under atmospheric pressure. The resulting yellowish oil was purified by distillation under vacuum to give the expected product **103** as a colorless liquid (5.30 g, 46%).

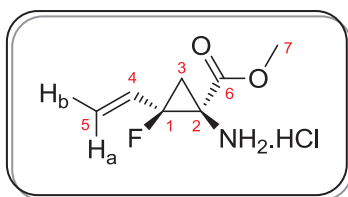
¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.78 (m, 1H, CH-2), 4.95 (m, 2H, CH₂-1), 2.54 (t, 2H, *J*_{HH} = 6.8 Hz, CH₂-6), 2.40 (s, 3H, CH₃-7), 2.04 (m, 2H, CH₂-3), 1.79 (bs, 1H, NH), 1.44 (2m, 4H, CH₂-4 and CH₂-5).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 138.5 (C-2), 114.2 (C-1), 51.7 (C-6), 36.2 (C-7), 33.4 (C-3), 29.1 (C-5), 26.4 (C-4).

GCMS: *m/z* 113.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₇H₁₆N: 114.1283; found: 114.1278.

Methyl 1-amino-2-fluoro-2-vinylcyclopropane carboxylate hydrochloride ((±)-Z-101)



Formula: C₇H₁₁ClFNO₂

MW: 195.62 g.mol⁻¹

Yield: quantitative

Brownish solid

mp = 147-149 °C

The same procedure as described for the synthesis of **(±)-Z-65** was applied to **(±)-Z-91** to generate **(±)-Z-101** as a brownish solid in a quantitative yield.

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 6.05 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 11.1, 17.4 Hz, *J*_{HF} = 28.3 Hz, CH-4), 5.69 (d, 1H, *J*_{HH} = 17.4 Hz, CH₂-5a), 5.69 (d, 1H, *J*_{HH} = 11.1 Hz, CH₂-5b), 3.88 (s, 3H, CH₃-7), 2.31 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.4 Hz, *J*_{HF} = 16.6 Hz, CH₂-3), 2.20 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.4 Hz, *J*_{HF} = 21.9 Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): δ 166.6 (C-6), 129.1 (d, *J*_{CF} = 17.6 Hz, C-4), 120.3 (d, *J*_{CF} = 4.8 Hz, C-5), 81.7 (d, *J*_{CF} = 231.4 Hz, C-1), 54.9 (C-7), 42.6 (d, *J*_{CF} = 7.2 Hz, C-2), 23.4 (C-3).

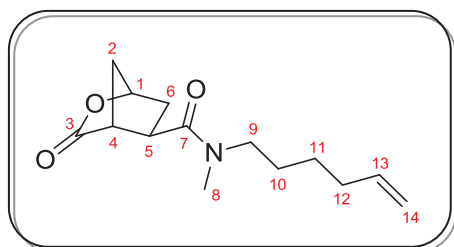
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): δ -185.7 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 160.00 [M+H-HCl]⁺.

IR (neat): 3096, 2818, 2684, 2645, 1741, 1537, 1438, 1354, 1205, 937, 877, 703, 609, 510 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₇H₁₁ClFNO₂: C, 42.98; H, 5.67; N, 7.16; **found:** C, 42.63; H, 5.71; N, 7.04.

(1R,5R)-N-(Hex-5-en-1-yl)-N-methyl-3-oxo-2-oxabicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxamide (106)



Formula: C₁₄H₂₁NO₃

MW: 251.32 g.mol⁻¹

Yield: 80%

R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4)

Yellow oil

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, 3-oxo-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylic acid **104** (1.0 g, 6.40 mmol, 1 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (8 mL) and the resulting solution was cooled to 0 °C. Subsequently, HBTU (2.67 g, 7.04 mmol, 1.1 equiv.) and DIEA (4.46 mL, 25.6 mmol, 4 equiv.) were added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 40 min and allowed to warm to room temperature for 5 min.

Then, a solution of **103** (869.4 mg, 7.68 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous DMF (6 mL) was added dropwise and the resulting orange solution was stirred at room temperature for 5 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (20 mL). The organic layer was washed with a 1M NaHCO₃ aqueous solution (2x10 mL), water (10 mL) and brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford **106** as a yellow oil (1.29 g, **80%**).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.73 (m, 1H, CH-**13**), 4.95 (2m, 3H, CH-**1** and CH₂-**14**), 3.33 (t, 2H, *J*_{HH} = 7.4 Hz, CH₂-**9**), 3.00-2.88 (2s, 3H, CH₃-**8**), 2.95 (2m, 2H, CH-**4** and CH-**5**), 2.15 (2m, 4H, CH₂-**2** and CH₂-**6**), 2.04 (m, 2H, CH₂-**12**), 1.52 (m, 2H, CH₂-**10**), 1.34 (m, 2H, CH₂-**11**).

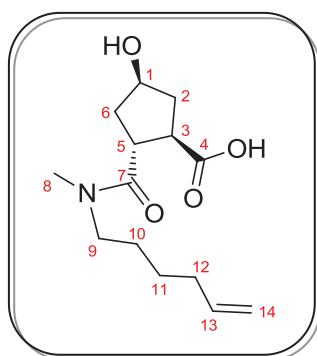
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 176.8-176.7 (C-**3**), 170.7-170.5 (C-**7**), 137.9-137.5 (C-**13**), 114.6-114.2 (C-**14**), 80.1 (C-**1**), 49.0-47.3 (C-**9**), 45.6-45.1 (C-**4**), 37.7-37.6 (C-**2**), 37.0-36.2 (C-**5**), 34.7-33.1 (C-**8**), 33.9-33.6 (C-**6**), 32.8-32.7 (C-**12**), 27.2-25.9 (C-**10**), 25.4-25.2 (C-**11**).

MS (ESI positive mode): *m/z* 252.13 [M+H]⁺.

IR (neat): 3479, 2935, 1790, 1770, 1644, 1455, 1417, 1331, 1162, 1100, 1028, 975, 928 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₄H₂₁NO₃: C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57; **found:** C, 66.55; H, 8.57; N, 5.68.

(1*R*,2*R*,4*R*)-2-(Hex-5-en-1-yl(methyl)carbamoyl)-4-hydroxycyclopentane carboxylic acid (100)



Formula: C₁₄H₂₃NO₄

MW: 269.34 g.mol⁻¹

Yield: 98%

R_f = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

White solid

mp = 84-86 °C

In a 10 mL round-bottom flask, a solution of lithium hydroxide (95.3 mg, 3.98 mmol, 2 equiv.) in water (4 mL) was added at 0 °C to **106** (500.0 mg, 1.99 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 1 hour at 0 °C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). The mixture was acidified to pH 2-3 with a 1M HCl aqueous solution, extracted with EtOAc (2x10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **100** as a white solid (525.3 mg, **98%**). No further purification was needed.

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.78 (m, 1H, CH-**13**), 4.98 (m, 2H, CH₂-**14**), 4.46 (m, 1H, CH-**1**), 3.63 (m, 1H, CH-**3**), 3.39 (2m, 3H, CH-**5** and CH₂-**9**), 3.08-2.94 (2s, 3H, CH₃-**8**), 2.31 (m, 1H, CH₂-**6**), 2.07 (3m, 4H, CH₂-**2**, CH₂-**6** and CH₂-**12**), 1.88 (m, 1H, CH₂-**2**), 1.56 (m, 2H, CH₂-**10**), 1.39 (m, 2H, CH₂-**11**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 179.0 (C-**4**), 174.8-174.5 (C-**7**), 138.4-138.0 (C-**13**), 115.1-114.7 (C-**14**), 73.0 (C-**1**), 50.0-48.2 (C-**9**), 46.1-45.8 (C-**5**), 42.4-41.8 (C-**3**), 40.4-39.7 (C-**6**), 38.5-38.3 (C-**2**), 35.5-34.3 (C-**8**), 33.3 (C-**12**), 28.0-26.4 (C-**10**), 25.8-25.7 (C-**11**).

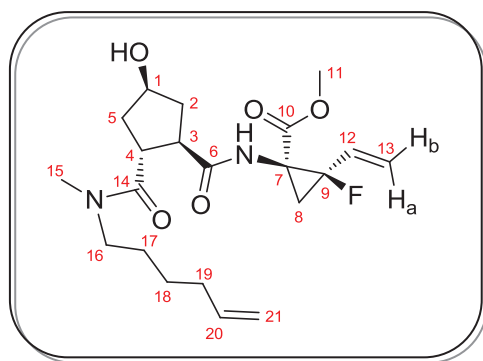
MS (ESI positive mode): *m/z* 270.13 [M+H]⁺; 292.27 [M+Na]⁺; 560.93 [2M+Na]⁺.

MS (ESI negative mode): *m/z* 268.13 [M-H]⁻; 536.80 [2M-H]⁻.

IR (neat): 3396, 2930, 2362, 1714, 1614, 1436, 1214, 1088, 912, 668 cm⁻¹.

Elemental Analysis calcd. for C₁₄H₂₃NO₄: C, 62.43; H, 8.61; N, 5.20; **found:** C, 62.27; H, 8.76; N, 5.38.

Methyl-2-fluoro-1-((1*R*,2*R*,4*S*)-2-(hex-5-en-1-yl(methyl)carbamoyl)-4-hydroxycyclopentane carboxamido)-2-vinylcyclopropane carboxylate (107**)**



Formula: C₂₁H₃₁FN₂O₅

MW: 410.48 g.mol⁻¹

Yield: 74%

R_f = 0.38 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

Pale yellow oil

In a 250 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (**±**)-**Z-101** (841.0 mg, 4.30 mmol, 1 equiv.), **100** (1.27 g, 4.73 mmol, 1.1 equiv.), HATU (1.80 g, 4.73 mmol, 1.1 equiv.) were dissolved in anhydrous DMF (80 mL) at -15 °C. Subsequently, *N*-methylmorpholine (1.04 mL, 9.46 mmol, 2.2 equiv.) previously dissolved in anhydrous DMF (5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -15 °C for 30 min and at room temperature for 2 hours until complete disappearance of starting material (monitored by ¹⁹F NMR). Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with a 1M NaHCO₃ aqueous solution (10 mL), water (4x10 mL) and brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford **107** as a pale yellow oil (1.31 g, **74%**) as a mixture of two diastereoisomers (d.r. = 1:1 determined by ¹⁹F NMR).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 5.76 (m, 1H, CH-**12**), 5.57 (m, 1H, CH-**20**), 5.33 (dd, 1H, *J*_{HH} = 3.3, 17.3 Hz, CH₂-**13a**), 5.14 (dd, 1H, *J*_{HH} = 3.6, 11.1 Hz, CH₂-**13b**), 4.79 (m, 2H, CH₂-**21**), 4.39 (bs, 1H, NH), 4.18

(m, 1H, CH-**1**), 3.49-3.47 (2s, 3H, CH₃-**11**), 3.36-3.06 (3m, 4H, CH-**3**, CH-**4** and CH₂-**16**), 2.87-2.70 (4s, 3H, CH₃-**15**), 2.05-1.79 (4m, 6H, CH₂-**2**, CH₂-**5**, CH₂-**8** and CH₂-**19**), 1.72-1.47 (2m, 2H, CH₂-**5** and CH₂-**8**), 1.35 (m, 2H, CH₂-**17**), 1.17 (m, 2H, CH₂-**18**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 177.5-177.0 (C-**6**), 174.1-173.8 (C-**14**), 168.4 (C-**10**), 138.0-137.6 (C-**20**), 129.8-129.5 (C-**12**), 116.8-116.7 (C-**13**), 114.8-114.4 (C-**21**), 81.9 (d, *J*_{CF} = 233.1 Hz, C-**9**), 73.0-72.6 (C-**1**), 52.3 (C-**11**), 49.5-47.7 (C-**16**), 46.7-46.2 (C-**4**), 44.3-43.3 (C-**3**), 42.1 (d, *J*_{CF} = 9.9 Hz, C-**7**), 41.5-40.4 (C-**5**), 38.3-37.7 (C-**2**), 35.0-33.6 (C-**15**), 33.0-32.9 (C-**19**), 27.8-26.1 (C-**17**), 25.9 (d, *J*_{CF} = 8.0 Hz, C-**8**), 25.6-25.4 (C-**18**).

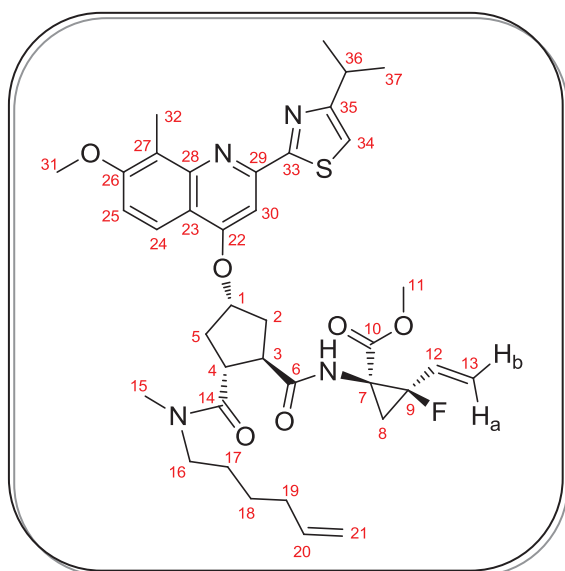
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -183.6, -183.4, -183.4, -183.1 (4m: 2 diastereoisomers and 2 rotamers).

MS (ESI positive mode): *m/z* 411.20 [M+H]⁺; 433.33 [M+Na]⁺; 842.87 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3374, 2930, 2340, 1732, 1637, 1532, 1436, 1320, 1201, 1089, 994, 912, 708 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₂₁H₃₂FN₂O₅: 411.2295; found: 411.2306.

Methyl 2-fluoro-1-((1*R*,2*R*,4*R*)-2-(hex-5-en-1-yl(methyl)carbamoyl)-4-((2-(4-isopropylthiazol-2-yl)-7-methoxy-8-methylquinolin-4-yl)oxy)cyclopentanecarboxamido)-2-vinylcyclopropane carboxylate (99)



Formula: C₃₈H₄₇FN₄O₆S

MW: 706.87 g.mol⁻¹

Yield: 72%

R_f = 0.42 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

Yellowish solid

mp = 161-163 °C

In a 25 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **107** (400.0 mg, 0.97 mmol, 1 equiv.), 2-(4-isopropylthiazol-2-yl)-7-methoxy-8-methylquinolin-4-ol **102** (321.7 mg, 1.02 mmol, 1.05 equiv.) and triphenylphosphine (332.1 mg, 1.26 mmol, 1.3 equiv.) were dissolved in THF (9 mL). The reaction mixture was cooled to -15 °C and di-*iso*-

propyl azodicarboxylate (268 μ L, 1.36 mmol, 1.4 equiv.) previously dissolved in THF (1 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred at -15 $^{\circ}$ C for 4 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Subsequently, the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, taken up in a mixture of Et₂O/cyclohexane (1:1) and stirred for 30 min. The precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford an orange oil. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product **99** as a yellowish solid (495.7 mg, **72%**) as a mixture of two diastereoisomers (d.r. = 1:1 determined by ¹⁹F NMR).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, 1H, J_{HH} = 9.2 Hz, CH-**24**), 7.30 (s, 1H, CH-**30**), 6.98 (d, 1H, J_{HH} = 9.1 Hz, CH-**25**), 6.86 (s, 1H, CH-**34**), 5.82 (m, 1H, CH-**12**), 5.59 (m, 1H, CH-**20**), 5.42 (m, 1H, CH₂-**13a**), 5.21 (m, 1H, CH₂-**13b**), 5.12 (m, 1H, CH-**1**), 4.83 (m, 2H, CH₂-**21**), 3.75-3.73 (2s, 3H, CH₃-**31**), 3.74 (m, 1H, CH-**3**), 3.55-3.52 (2s, 3H, CH₃-**11**), 3.25-3.01 (3m, 4H, CH-**4**, CH₂-**16** and CH-**36**), 2.84-2.76 (2s, 3H, CH₃-**15**), 2.65 (m, 1H, CH₂-**5**), 2.52 (s, 3H, CH₃-**32**), 2.39 (m, 1H, CH₂-**2**), 2.28 (m, 1H, CH₂-**5**), 2.08 (m, 1H, CH₂-**2**), 1.93-1.81 (2m, 3H, CH₂-**8** and CH₂-**19**), 1.62 (m, 1H, CH₂-**8**), 1.56-1.12 (2m, 4H, CH₂-**17** and CH₂-**18**), 1.26-1.24 (2s, 6H, 2CH₃-**37**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 174.6-174.5 (C-**6**), 172.8-172.7 (C-**14**), 169.7 (C-**29**), 168.6 (C-**10**), 164.6 (C-**35**), 160.5 (C-**22**), 157.8 (C-**26**), 151.4 (C-**33**), 148.3 (C-**28**), 138.0 (C-**20**), 129.8 (C-**12**), 121.3 (C-**27**), 120.2 (C-**24**), 116.6 (C-**13**), 116.5 (C-**23**), 114.8 (C-**21**), 114.0 (C-**34**), 111.8 (C-**25**), 95.4 (C-**30**), 82.0 (d, J_{CF} = 239.7 Hz, C-**9**), 77.5 (C-**1**), 55.8 (C-**31**), 52.5 (C-**11**), 49.5-47.9 (C-**16**), 46.2-44.7 (C-**3** and C-**4**), 42.2 (d, J_{CF} = 9.3 Hz, C-**7**), 37.7-37.0 (C-**5**), 35.3-34.9 (C-**2**), 35.0-33.2 (C-**15**), 33.6 (C-**19**), 30.9 (C-**36**), 27.8 (d, J_{CF} = 8.7 Hz, C-**8**), 26.2-25.8 (C-**17**), 25.6 (C-**18**), 22.3 (2C-**37**), 9.7 (C-**32**).

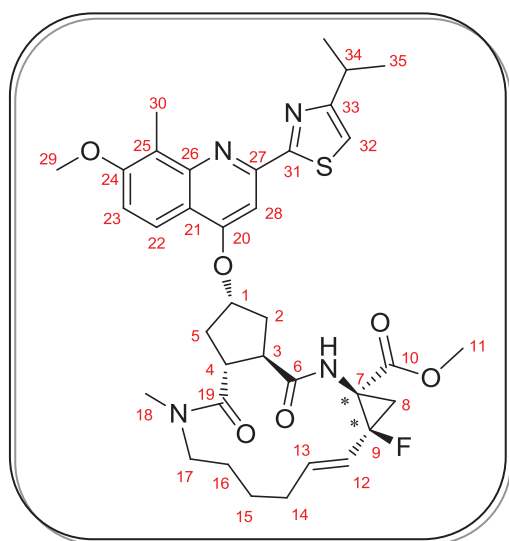
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -183.8, -183.5, -183.4, -183.1 (4m: 2 diastereoisomers and 2 rotamers).

MS (ESI positive mode): m/z 707.13 [M+H]⁺.

IR (neat): 3305, 2983, 1731, 1612, 1589, 1504, 1438, 1518, 1125, 737 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₃₈H₄₈FN₄O₆S: 707.3279; **found:** 707.3281.

(7R,9S)-108 and (7S,9R)-108



Formula: C₃₆H₄₃FN₄O₆S

MW: 678.81 g.mol⁻¹

Yield: 47%

R_f = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc: 1/1)

(7R,9S)-108

Brownish solid

mp = 142-144 °C

[α]_D²⁰ = -34.2 (0.5, CHCl₃)

(7S,9R)-108

Brownish solid

mp = 174-176 °C

[α]_D²⁰ = +10.1 (0.5, CHCl₃)

In a sealed tube equipped with a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **99** (200.0 mg, 0.283 mmol, 1 equiv.) and Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation (18.0 mg, 0.028 mmol, 10 mol %) were dissolved in degassed 1,2-dichloroethane (28 mL). The resulting green solution was stirred at 100 °C for 24 hours until complete disappearance of starting material (monitored by ¹⁹F NMR). Subsequently, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford **108** as a mixture of two diastereoisomers easily separated by SFC to afford (7R,9S)-**108** and (7S,9R)-**108** (overall yield **47%**).

✓ (7R,9S)-108

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, CH-**22**), 7.45 (s, 1H, NH), 7.43 (s, 1H, CH-**28**), 7.12 (d, 1H, *J*_{HH} = 9.3 Hz, CH-**23**), 6.94 (s, 1H, CH-**32**), 5.78 (m, 1H, CH-**13**), 5.44 (m, 1H, CH-**12**), 5.22 (m, 1H, CH-**1**), 4.66 (m, 1H, CH₂-**17**), 3.89 (m, 1H, CH-**3**), 3.87 (s, 3H, CH₃-**29**), 3.52 (s, 3H, CH₃-**11**), 3.25 (m, 1H, CH-**4**), 3.13 (m, 1H, CH-**34**), 2.90 (s, 3H, CH₃-**18**), 2.77 (m, 1H, CH₂-**5**), 2.62 (s, 3H, CH₃-**30**), 2.59 (2m, 2H, CH₂-**2** and CH₂-**17**), 2.37 (m, 1H, CH₂-**14**), 2.22 (m, 1H, CH₂-**2**), 2.12 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.2 Hz, *J*_{HF} = 15.4 Hz, CH₂-**8**), 1.97 (m, 1H, CH₂-**5**), 1.76 (2m, 2H, CH₂-**14** and CH₂-**16**), 1.51 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.1 Hz, *J*_{HF} = 22.4 Hz, CH₂-**8**), 1.36 (m, 1H, CH₂-**16**), 1.34-1.32 (2s, 6H, 2CH₃-**35**), 1.10 (m, 2H, CH₂-**15**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 174.6 (C-**6**), 174.0 (C-**19**), 169.6 (C-**27**), 167.8 (d, *J*_{CF} = 2.2 Hz, C-**10**), 164.7 (C-**33**), 160.6 (C-**20**), 157.9 (C-**24**), 151.5 (C-**31**), 148.3 (C-**26**), 141.9 (C-**13**), 121.3 (C-**25**), 121.3 (d, *J*_{CF} = 15.4 Hz, C-**12**), 120.2 (C-**22**), 116.5 (C-**21**), 114.0 (C-**32**), 112.0 (C-**23**), 95.6 (C-**28**), 77.3 (C-**1**), 77.1 (d, *J*_{CF} = 233.1 Hz, C-**9**), 55.9 (C-**29**), 52.2 (C-**11**), 47.4 (C-**4**), 45.5 (C-**3**), 43.4 (d, *J*_{CF} = 8.8 Hz, C-**7**), 42.9 (C-**17**), 36.2 (C-**5**), 32.3 (C-**18**), 32.1 (C-**2**), 30.9 (C-**34**), 28.8 (C-**14**), 25.7 (C-**16**), 24.5 (d, *J*_{CF} = 7.8 Hz, C-**8**), 23.4 (C-**15**), 22.4 (C-**35**), 22.3 (C-**35**), 9.7 (C-**30**).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -163.6 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 679.20 $[M+H]^+$.

IR (neat): 2952, 2930, 1741, 1695, 1611, 1589, 1505, 1265, 1186, 1123, 1009, 871, 731, 603 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$: 679.2966; **found:** 679.2996.

✓ **(7S,9R)-108**

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, CH-22), 7.45 (s, 1H, CH-28), 7.21 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, CH-23), 7.09 (s, 1H, NH), 7.00 (s, 1H, CH-32), 5.97 (m, 1H, CH-13), 5.27 (m, 1H, CH-1), 5.14 (m, 1H, CH-12), 4.10 (m, 1H, CH_2 -17), 3.95 (s, 3H, CH_3 -29), 3.92 (m, 1H, CH-3), 3.73 (s, 3H, CH_3 -11), 3.17 (m, 1H, CH-34), 3.05 (s, 3H, CH_3 -18), 2.99-2.80 (2m, 3H, CH-4, CH_2 -5 and CH_2 -16), 2.70 (m, 1H, CH_2 -8), 2.67 (s, 3H, CH_3 -30), 2.53-2.35 (2m, 3H, CH_2 -2 and CH_2 -14), 2.29-2.14 (2m, 2H, CH_2 -2 and CH_2 -17), 2.01 (m, 1H, CH_2 -5), 1.58 (m, 1H, CH_2 -8), 1.37-1.35 (2s, 6H, 2 CH_3 -35), 1.33 (m, 1H, CH_2 -16), 1.17 (m, 2H, CH_2 -15).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 173.7 (C-6), 173.0 (C-19), 169.9 (C-27), 167.8 (C-10), 164.9 (C-33), 160.7 (C-20), 158.1 (C-24), 151.7 (C-31), 148.6 (C-26), 132.7 (d, $J_{\text{CF}} = 7.7$ Hz, C-13), 121.7 (C-25), 120.7 (C-12), 120.5 (C-22), 116.8 (C-21), 114.2 (C-32), 112.4 (C-23), 95.8 (C-28), 83.1 (d, $J_{\text{CF}} = 233.1$ Hz, C-9), 77.1 (C-1), 56.2 (C-29), 52.9 (C-11), 50.7 (C-17), 46.9 (C-4), 45.2 (C-3), 42.9 (d, $J_{\text{CF}} = 13.7$ Hz, C-7), 38.6 (C-18), 37.1 (C-5), 33.9 (C-2), 31.1 (C-34), 29.0 (C-14), 25.9 (C-16), 25.6 (d, $J_{\text{CF}} = 10.4$ Hz, C-8), 22.6 (C-35), 22.5 (C-35), 22.1 (C-15), 9.9 (C-30).

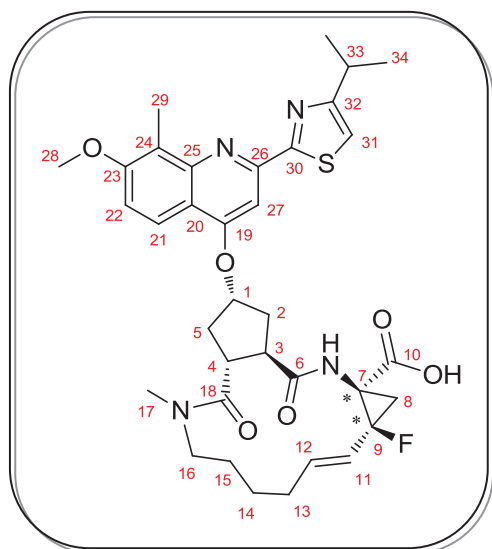
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -187.9 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 679.32 $[M+H]^+$.

IR (neat): 2958, 2930, 1741, 1685, 1611, 1588, 1505, 1436, 1265, 1124, 1010, 880, 783 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$: 679.2966; **found:** 679.22965.

(7R,9S)-109 and (7S,9R)-109



Formula: C₃₅H₄₁FN₄O₆S

MW: 664.79 g.mol⁻¹

R_f = 0.32 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

(7R,9S)-109

Yield: quantitative

Yellowish solid

mp = 170-172 °C

[α]_D²⁰ = -33.0 (0.5, CHCl₃)

(7S,9R)-109

Yield: 82%

Yellowish solid

mp = 176-178 °C

[α]_D²⁰ = +12.2 (0.5, CHCl₃)

General procedure for the synthesis of (7R,9S)-109 and (7S,9R)-109

In a 100 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, (7R,9S)-108 or (7S,9R)-108 (480.0 mg, 0.707 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a solution of THF/MeOH (3:2) (38 mL). Then, lithium hydroxide (711.3 mg, 29.7 mmol, 42 equiv.) previously dissolved in water (12 mL) was added and the resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was acidified to pH 2 by addition of a 1M HCl aqueous solution and extracted with EtOAc (3x30 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the expected product as a yellowish oil.

✓ (7R,9S)-109

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, CH-21), 7.46 (s, 1H, CH-27), 7.24 (d, 1H, *J*_{HH} = 9.4 Hz, CH-22), 7.04 (s, 1H, CH-31), 5.90 (m, 1H, CH-12), 5.59 (m, 1H, CH-11), 5.24 (m, 1H, CH-1), 4.70 (m, 1H, CH₂-16), 4.00-3.93 (1s and 1m, 4H, CH-3 and CH₃-28), 3.36-3.16 (2m, 2H, CH-4 and CH-33), 2.90 (s, 3H, CH₃-17), 2.80 (m, 1H, CH₂-5), 2.72 (m, 1H, CH₂-2), 2.68 (s, 3H, CH₃-29), 2.59 (m, 1H, CH₂-16), 2.47 (m, 1H, CH₂-13), 2.32-2.16 (2m, 2H, CH₂-2 and CH₂-8), 2.02-1.84 (3m, 3H, CH₂-5, CH₂-13 and CH₂-15), 1.61 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.1 Hz, *J*_{HF} = 22.6 Hz, CH₂-8), 1.39-1.32 (2m, 7H, CH₂-15 and 2CH₃-34), 0.88 (m, 2H, CH₂-14).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 174.8 (C-6), 174.7 (C-18), 171.0 (C-26), 170.6 (d, *J*_{CF} = 2.7 Hz, C-10), 164.9 (C-32), 161.4 (C-19), 158.3 (C-23), 151.1 (C-30), 148.7 (C-25), 142.1 (C-12), 121.7 (C-24), 121.6 (C-11), 120.7 (C-21), 116.9 (C-20), 114.5 (C-31), 112.7 (C-22), 95.9 (C-27), 77.8 (d, *J*_{CF} = 232.5 Hz, C-9), 77.3 (C-1), 56.3 (C-28), 47.6 (C-4), 45.8 (C-3), 43.5 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-7), 36.3 (C-5), 32.7 (C-17), 32.2 (C-

2), 30.8 (C-33), 29.8 (C-16), 29.1 (C-13), 26.1 (C-15), 25.1 (d, J_{CF} = 8.8 Hz, C-8), 23.9 (C-14), 22.8 (C-34), 10.0 (C-29).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -163.1 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 665.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 687.00 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1328.47 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (ESI negative mode): m/z 662.93 $[\text{M}-\text{H}]^-$; 1326.80 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

IR (neat): 2917, 2855, 1684, 1618, 1589, 1509, 1448, 1321, 1265, 1189, 1119, 1020, 888, 780 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$: 665.2809; found: 665.2863.

✓ (7S,9R)-109

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 9.27 (bs, 1H, OH), 8.03 (d, 1H, J_{HH} = 9.2 Hz, CH-21), 7.43 (s, 1H, CH-27), 7.21 (d, 1H, J_{HH} = 9.2 Hz, CH-22), 7.18 (s, 1H, NH), 7.02 (s, 1H, CH-31), 6.00 (ddd, 1H, J_{HH} = 3.8, 6.3, 15.9 Hz, CH-12), 5.26 (m, 1H, CH-11), 5.24 (m, 1H, CH-1), 4.13 (m, 1H, CH₂-16), 3.96 (s, 3H, CH₃-28), 3.93 (m, 1H, CH-3), 3.21 (m, 1H, CH-33), 3.10 (s, 3H, CH₃-17), 3.06 (m, 1H, CH-4), 2.90 (m, 1H, CH₂-5), 2.68 (1s and 1m, 4H, CH₂-8 and CH₃-29), 2.62 (m, 1H, CH₂-2), 2.52 (m, 1H, CH₂-16), 2.40 (m, 1H, CH₂-2), 2.28 (m, 1H, CH₂-13), 2.14-2.00 (3m, 3H, CH₂-5, CH₂-13 and CH₂-15), 1.66 (m, 1H, CH₂-8), 1.38-1.34 (2s and 1m, 7H, CH₂-15 and 2CH₃-34), 1.26 (m, 2H, CH₂-14).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 174.1 (C-6), 173.3 (C-18), 170.7 (d, J_{CF} = 2.5 Hz, C-10), 170.2 (C-26), 164.9 (C-32), 160.9 (C-19), 158.2 (C-23), 151.3 (C-30), 146.6 (C-25), 133.5 (C-12), 121.8 (C-24), 120.8 (d, J_{CF} = 19.0 Hz, C-11), 120.6 (C-21), 116.9 (C-20), 114.2 (C-31), 112.6 (C-22), 95.7 (C-27), 83.4 (d, J_{CF} = 233.6 Hz, C-9), 77.5 (C-1), 50.3 (C-28), 46.8 (C-4), 45.5 (C-3), 43.0 (d, J_{CF} = 13.5 Hz, C-7), 38.3 (C-17), 37.1 (C-5), 34.1 (C-2), 30.9 (C-33), 29.7 (C-14), 29.1 (C-13), 26.0 (C-15), 25.5 (d, J_{CF} = 10.2 Hz, C-8), 22.6 (C-34), 22.5 (C-34), 9.9 (C-29).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -187.1 (m).

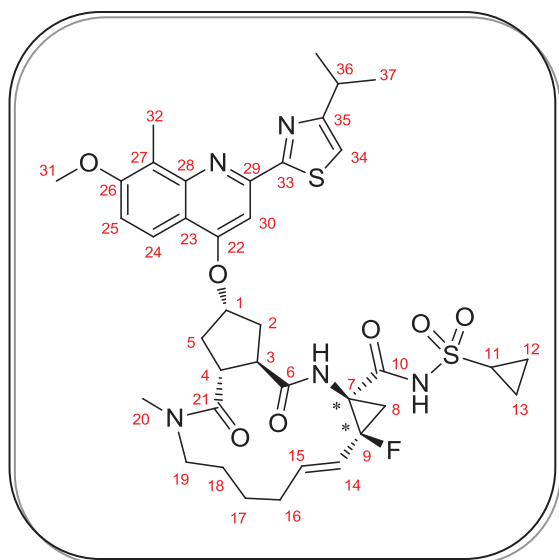
MS (ESI positive mode): m/z 665.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 1328.67 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

MS (ESI negative mode): m/z 663.07 $[\text{M}-\text{H}]^-$; 1326.40 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

IR (neat): 2968, 2935, 2860, 1641, 1617, 1585, 1495, 1443, 1269, 1123, 1062, 1006, 954, 874, 742 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{FN}_4\text{O}_6\text{S}$: 665.2809; found: 665.2826.

(7R,9S)-98 and (7S,9R)-98



Formula: C₃₈H₄₆FN₅O₇S₂

MW: 767.93 g.mol⁻¹

(7R,9S)-98

Yield: 13%

Yellowish oil

(7S,9R)-98

Yield: 83%

Yellowish oil

[α]²⁰_D = +3.6 (0.5, CHCl₃)

General procedure for the synthesis of (7R,9S)-98 and (7S,9R)-98

1) In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (7R,9S)-**109** or (7S,9R)-**109** (100.0 mg, 0.150 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL). Triethylamine (66.8 μL, 0.495 mmol, 3.3 equiv.) was added and the reaction mixture was cooled to 0 °C. Then, *iso*-butyl chloroformate (29.4 μL, 0.225 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise and the resulting orange solution was stirred at 0 °C for 1 hour and at room temperature for 17 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Subsequently, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and taken up in a mixture of THF/Et₂O (1:1). The resulting precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the mixed anhydride as an orange oil.

2) In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **97** (88.1 mg, 0.375 mmol, 2.5 equiv.) was dissolved in THF (1.3 mL) and the reaction mixture was cooled to -20 °C. LiHMDS (1.0 M in THF, 375 μL, 0.375 mmol, 2.5 equiv.) was added and the suspension was stirred at -20 °C for 5 min and at room temperature for 20 min. Subsequently, the reaction mixture was cooled to -20 °C and the mixed anhydride, previously dissolved in THF (2.5 mL) was added dropwise over 1 hour *via* a syringe pump. The resulting yellow suspension was stirred at room temperature for 18 hours. Upon completion, acetic acid (20 μL) was added and the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product as a yellow solid.

✓ (7R,9S)-98

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 9.62 (bm, 1H, NH), 8.04 (d, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, CH-**24**), 7.41 (s, 1H, CH-**30**), 7.17 (d, 1H, *J*_{HH} = 9.3 Hz, CH-**25**), 7.00 (s, 1H, CH-**34**), 6.04 (m, 1H, CH-**15**), 5.87-5.74 (2m, 2H, CH-**1**

and CH-**14**), 4.30 (m, 1H, CH₂-**19**), 3.94 (s, 3H, CH₃-**31**), 3.92 (m, 1H, CH-**3**), 3.39 (m, H, CH-**4**), 3.17 (m, 1H, CH-**36**), 2.97 (s, 3H, CH₃-**20**), 2.94-1.54 (11H, CH₂-**2**, CH₂-**5**, CH₂-**8**, CH-**11**, CH₂-**16**, CH₂-**18**), 2.66 (s, 3H, CH₃-**32**), 1.37-1.35 (2s, 6H, 2CH₃-**37**), 1.13 (m, 2H, CH₂-**17**), 0.96-0.94 (2s, 4H, CH₂-**12** and CH₂-**13**).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): -167.1 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 768.61 [M+H]⁺.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₃₈H₄₈FN₅O₇S₂: 768.2901; found: 768.2912.

✓ (7S,9R)-98

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 9.61 (bs, 1H, NH), 7.98 (d, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, CH-**24**), 7.48 (s, 1H, CH-**30**), 7.40 (s, 1H, NH), 7.19 (d, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, CH-**25**), 7.02 (s, 1H, CH-**34**), 6.03 (m, 1H, CH-**15**), 5.17 (m, 1H, CH-**14**), 5.15 (m, 1H, CH-**1**), 4.11 (m, 1H, CH₂-**19**), 3.95 (s, 3H, CH₃-**31**), 3.93 (m, 1H, CH-**3**), 3.19 (m, 1H, CH-**36**), 3.10 (s, 3H, CH₃-**20**), 3.00 (m, 1H, CH-**4**), 2.97-1.56 (9H, CH₂-**2**, CH₂-**5**, CH₂-**8**, CH-**11**, CH₂-**16**), 2.63 (1s, 3H, CH₃-**32**), 1.39-1.36 (2s, 6H, 2CH₃-**37**), 1.30 (m, 2H, CH₂-**18**), 1.01 (m, 2H, CH₂-**17**), 0.91-0.89 (2s, 4H, CH₂-**12** and CH₂-**13**).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 173.8 (C-**6**), 173.7 (C-**21**), 170.1 (C-**29**), 165.4 (C-**10**), 165.0 (C-**35**), 160.6 (C-**22**), 158.2 (C-**26**), 151.7 (C-**33**), 148.7 (C-**28**), 133.9 (C-**15**), 121.9 (C-**27**), 120.4 (C-**24**), 119.8 (d, *J*_{CF} = 18.7 Hz, C-**14**), 116.8 (C-**23**), 114.4 (C-**34**), 112.6 (C-**25**), 95.6 (C-**30**), 83.8 (d, *J*_{CF} = 233.6 Hz, C-**9**), 73.1 (C-**1**), 56.3 (C-**31**), 50.7 (C-**19**), 46.6 (C-**4**), 45.4 (C-**3**), 44.6 (d, *J*_{CF} = 14.3 Hz, C-**7**), 38.7 (C-**20**), 37.0 (C-**5**), 34.2 (C-**2**), 32.5 (C-**11**), 31.2 (C-**36**), 29.8 (C-**17**), 29.1 (C-**16**), 26.1 (C-**18**), 25.0 (d, *J*_{CF} = 12.1 Hz, C-**8**), 22.7 (C-**37**), 22.6 (C-**37**), 9.9 (C-**32**), 6.1 (C-**12** and C-**13**).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): -186.9 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 768.09 [M+H]⁺.

IR (neat): 3276, 2962, 1610, 1454, 1332, 1144, 1016, 884, 700 cm⁻¹.

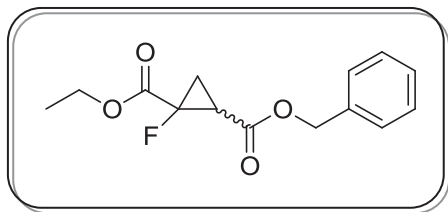
HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₃₈H₄₈FN₅O₇S₂: 768.2901; found: 768.2906.

CHAPTER 3

The fluorinated cyclopropane as a peptide bond isostere

Synthesis of the dipeptide Gly-Ψ[(1*R*,2*S*)-*Z*-FCp]-Gly

2-Benzyl 1-ethyl-1-fluorocyclopropyl-1,2-dicarboxylate ((±)-117)



Formula: C₁₄H₁₅FO₄

MW: 266.26 g.mol⁻¹

Yield: 83%

R_f = 0.55 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Yellow oil

Lithium chloride (3.26 g, 77.0 mmol, 2.5 equiv.) and zinc (5.03 g, 77.0 mmol, 2.5 equiv.) were placed into a 500 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, dried at 170 °C (10⁻¹ mbar) for 60 min and then flushed with Argon. Subsequently, THF (120 mL), DMSO (112 µL) and TMSCl (0.392 µL) were added and the mixture was stirred vigorously at 50 °C for 15 min.

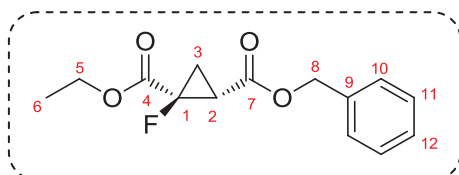
Then, the mixture was immediately cooled to -5 °C and benzyl acrylate (4.63 mL, 30.8 mmol, 1 equiv.) previously dissolved in THF (10 mL) under an Argon atmosphere was added. Finally, ethyl dibromofluoroacetate (6.87 mL, 49.3 mmol, 1.6 equiv.) was added dropwise over 30 min *via* a syringe pump and the resulting mixture was stirred for an additional 15 min at -5 °C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was poured into a mixture of EtOAc (260 mL) and water (300 mL). Then, the aqueous layer was extracted with EtOAc (50 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford (±)-117 as a pale yellow oil (6.83 g, 83%) as a mixture of *E* and *Z* diastereoisomers (d.r. = 69:31 by ¹⁹F NMR).

MS (ESI positive mode): *m/z* 267.05 [M+H]⁺; 284.01 [M+H₂O].

IR (neat): 2980, 1734, 1456, 1375, 1255, 1152, 1016, 908, 747, 697 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₁₄H₁₆FO₄: 267.1033; **found:** 267.1028.

• MAJOR ISOMER ((±)-*E*-117):

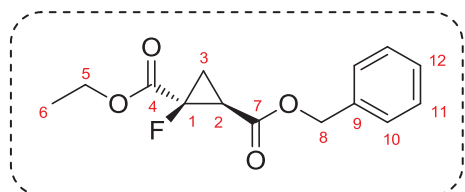


¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.33 (m, 5H, 2CH-10, 2CH-11, CH-12), 5.16-5.10 (2d, 2H, *J*_{HH} = 12.2 Hz, CH₂-8), 4.16 (m, 2H, CH₂-5), 2.59 (m, 1H, CH-2), 2.01 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 7.1, 9.3 Hz, *J*_{HF} = 10.2 Hz, CH₂-3), 1.73 (m, 1H, CH₂-3), 1.23 (t, 3H, *J*_{HH} = 7.1 Hz, CH₃-6).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 168.7 (d, $J_{\text{CF}} = 24.2$ Hz, C-4), 166.7 (C-7), 135.4 (C-9), 128.5-128.7 (2C-10, 2C-11, C-12), 76.9 (d, $J_{\text{CF}} = 237.7$ Hz, C-1), 67.3 (C-8), 62.3 (C-5), 29.0 (d, $J_{\text{CF}} = 12.1$ Hz, C-2), 17.9 (d, $J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz, C-3), 14.1 (C-6).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -184.4 (ddd, $J_{\text{FH}} = 10.2, 17.4, 18.4$ Hz).

• **MINOR ISOMER ((\pm)-Z-117):**

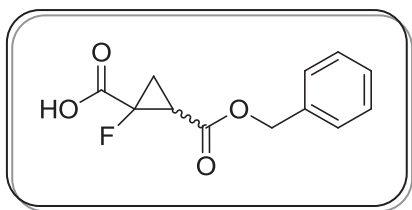


^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.33 (m, 5H, 2CH-10, 2CH-11, CH-12), 5.23-5.16 (2d, 2H, $J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz, CH₂-8), 4.28 (q, 2H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, CH₂-5), 2.55 (m, 1H, CH-2), 2.17 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 6.6, 8.1$ Hz, $J_{\text{HF}} = 18.6$ Hz, CH₂-3), 1.78 (m, 1H, CH₂-3), 1.32 (t, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, CH₃-6).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 168.1 (d, $J_{\text{CF}} = 24.2$ Hz, C-4), 166.7 (C-7), 135.4 (C-9), 128.5-128.7 (2C-10, 2C-11, C-12), 76.4 (d, $J_{\text{CF}} = 244.3$ Hz, C-1), 67.5 (C-8), 62.6 (C-5), 27.8 (d, $J_{\text{CF}} = 10.5$ Hz, C-2), 18.7 (d, $J_{\text{CF}} = 10.5$ Hz, C-3), 14.2 (C-6).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -206.0 (ddd, $J_{\text{FH}} = 2.1, 9.2, 18.6$ Hz).

2-(Benzyloxycarbonyl)-1-fluorocyclopropane carboxylic acid ((\pm)-118)



Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FO}_4$

MW: 238.21 g.mol⁻¹

Yield: 79%

R_f = 0.36 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5)

Yellow oil

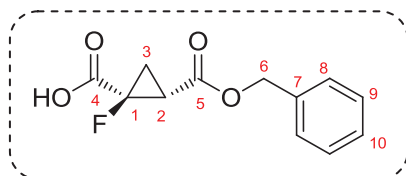
In a 100 round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, (\pm)-**117** (1.00 g, 3.76 mmol, 1 equiv.) was dissolved in a mixture of THF/water (10:1) (25 mL) and cooled to 0 °C. Subsequently, a 1M LiOH aqueous solution (5.64 mL, 5.64 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise *via* a dropping funnel. The solution was stirred at 0 °C until complete consumption of starting material (monitored by TLC). Upon completion, a 1M KHSO_4 aqueous solution was added until pH 2 and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x20 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to afford (\pm)-**118** as a yellowish oil (707.6 mg, 79%). No further purification was needed.

MS (ESI negative mode): m/z 237.01 $[\text{M}-\text{H}]^-$; 474.65 $[2\text{M}-\text{H}]^-$.

IR (neat): 3490, 1738, 1456, 1392, 1361, 1265, 1191, 1040, 906, 752, 699 cm^{-1} .

HRMS (ESI negative mode) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FO}_4$: 237.0563; **found:** 237.0559.

• **MAJOR ISOMER ((\pm)-*E*-118):**

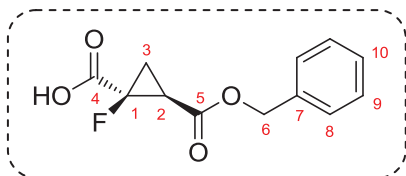


^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 9.51 (bs, 1H, OH), 7.38-7.33 (5H, 2CH-8, 2CH-9, CH-10), 5.15 (s, 2H, CH₂-6), 2.67 (m, 1H, CH-2), 2.06 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.2, 9.5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 16.9$ Hz, CH₂-3), 1.85 (m, 1H, CH₂-3).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 171.7 (d, $J_{\text{CF}} = 24.7$ Hz, C-4), 167.1 (d, $J_{\text{CF}} = 1.1$ Hz, C-5), 135.0 (C-7), 128.7-128.4 (2C-8, 2C-9, C-10), 76.1 (d, $J_{\text{CF}} = 236.9$ Hz, C-1), 67.8 (C-6), 29.6 (d, $J_{\text{CF}} = 12.1$ Hz, C-2), 18.5 (d, $J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz, C-3).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -184.1 (ddd, $J_{\text{FH}} = 3.1, 10.2, 17.3$ Hz).

• **MINOR ISOMER ((\pm)-*Z*-118):**

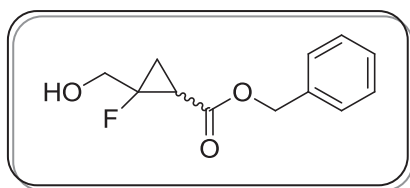


^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 9.51 (bs, 1H, OH), 7.38-7.33 (5H, 2CH-8, 2CH-9, CH-10), 5.26-5.16 (2d, 2H, $J_{\text{HH}} = 12.3$ Hz, CH₂-6), 2.61 (m, 1H, CH-2), 2.22 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 6.9, 14.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 18.3$ Hz, CH₂-3), 1.78 (m, 1H, CH₂-3).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 172.8 (d, $J_{\text{CF}} = 25.3$ Hz, C-4), 166.7 (d, $J_{\text{CF}} = 1.6$ Hz, C-5), 135.1 (C-7), 128.7-128.4 (2C-8, 2C-9, C-10), 75.8 (d, $J_{\text{CF}} = 241.9$ Hz, C-1), 67.7 (C-6), 28.0 (d, $J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz, C-2), 18.9 (d, $J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz, C-3).

^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -205.8 (ddd, $J_{\text{FH}} = 2.0, 9.2, 18.3$ Hz).

Benzyl 2-fluoro-2-(hydroxymethyl)cyclopropane carboxylate ((±)-119)



Formula: C₁₂H₁₃FO₃

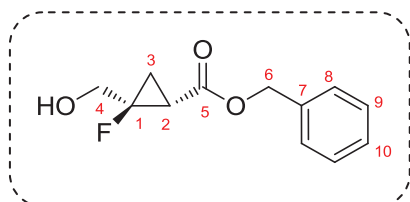
MW: 224.23 g.mol⁻¹

Yield: 59%

1) In a 250 round-bottom flask equipped with a magnetic stirrer, **(±)-118** (4.14 g, 17.38 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (75 mL) and cooled to 0 °C. Subsequently, oxalyl chloride (1.79 mL, 20.86 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise, followed by a few drops of DMF. The solution was stirred at room temperature for 1h30 until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford a yellow oil.

2) The resulting oil was dissolved in THF (30 mL) and cooled to 0 °C. Sodium borohydride (3.28 g, 86.90 mmol, 5 equiv.) was added portionwise, the resulting suspension was stirred at 0 °C for 30 min and at 40 °C for 4 hours. Upon completion, the mixture was cooled to 0 °C and quenched with water carefully. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x15 mL), the organic layers were washed with brine (20 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford **(±)-119** as a mixture of two diastereoisomers, easily separated by chromatography on silica gel to afford **(±)-Z-119** and **(±)-E-119** (overall yield **59%**).

✓ **(±)-E-119**



R_f = 0.54 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4)

Yellow oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.38 (m, 5H, 2CH-8, 2CH-9, CH-10), 5.22-5.12 (2d, 2H, *J*_{HH} = 12.3 Hz, CH₂-6), 4.65 (bs, 1H, OH), 4.21 (m, 2H, CH₂-4), 2.34 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 7.7, 10.3 Hz, *J*_{HF} = 18.1 Hz, CH-2), 1.58 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 7.0, 10.2 Hz, *J*_{HF} = 17.7 Hz, CH₂-3), 1.47 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 7.2, 7.8 Hz, *J*_{HF} = 12.1 Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C-5), 135.2 (C-7), 128.2-127.9 (2C-8, 2C-9, C-10), 83.2 (d, *J*_{CF} = 227.0 Hz, C-1), 66.6 (C-6), 60.6 (d, *J*_{CF} = 21.4 Hz, C-4), 23.7 (d, *J*_{CF} = 14.3 Hz, C-2), 17.1 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-3).

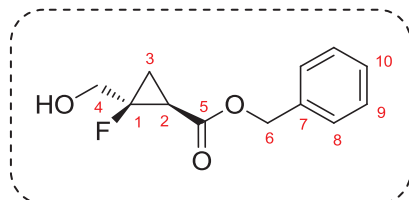
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -175.8 (dddd, *J*_{FH} = 12.3, 17.5, 18.3, 30.6 Hz).

MS (ESI positive mode): *m/z* 225.09 [M+H]⁺; 247.08 [M+Na]⁺; 263.05 [M+K]⁺.

IR (neat): 3390, 1728, 1454, 1362, 1275, 1161, 1062, 888, 750, 700 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FO}_3$: 225.0927; found: 225.0926.

✓ **(±)-Z-119**



R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4)
Yellow oil

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.28 (m, 5H, 2CH-8, 2CH-9, CH-10), 5.21-5.09 (2d, 2H, J_{HH} = 12.3 Hz, CH_2 -6), 4.17 (bs, 1H, OH), 3.80 (m, 2H, CH_2 -4), 2.02-1.87 (2m, 2H, CH-2 and CH_2 -3), 1.25 (m, 1H, CH_2 -3).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 168.6 (C-5), 135.5 (C-7), 128.5-128.1 (2C-8, 2C-9, C-10), 82.2 (d, J_{CF} = 221.1 Hz, C-1), 66.9 (C-6), 64.2 (d, J_{CF} = 24.7 Hz, C-4), 23.3 (d, J_{CF} = 10.4 Hz, C-2), 15.5 (d, J_{CF} = 11.3 Hz, C-3).

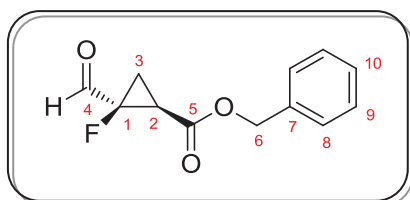
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -198.2 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 263.05 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

IR (neat): 3425, 1718, 1459, 1397, 1258, 1156, 1056, 903, 736, 697 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FO}_3$: 225.0927; found: 225.0931.

Benzyl 2-fluoro-2-formylcyclopropane carboxylate ((±)-Z-116)



Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FO}_3$

MW: 222.21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 61%

R_f = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc: 8/2)

Yellow oil

The same procedure as described for the synthesis of **(±)-Z-47** was applied to **(±)-Z-119** to generate **(±)-Z-116** as a yellow oil (61%).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 9.78 (d, 1H, *J*_{HF} = 3.4 Hz, CHO), 7.38 (s, 5H, 2CH-8, 2CH-9, CH-10), 5.24-5.15 (2d, 2H, *J*_{HH} = 12.3 Hz, CH₂-6), 2.49 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 8.5, 10.1 Hz, *J*_{HF} = 2.5 Hz, CH-2), 2.23 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 6.8, 8.6 Hz, *J*_{HF} = 14.8 Hz, CH₂-3), 1.73 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 6.6, 9.9 Hz, *J*_{HF} = 16.2 Hz, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 195.6 (d, *J*_{CF} = 25.6 Hz, C-4), 166.0 (C-5), 135.2 (C-7), 128.6-127.4 (2C-8, 2C-9, C-10), 83.1 (d, *J*_{CF} = 240.1 Hz, C-1), 67.4 (C-6), 28.6 (d, *J*_{CF} = 9.9 Hz, C-2), 19.0 (d, *J*_{CF} = 9.9 Hz, C-3).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -212.8 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 223.07 [M+H]⁺; 240.10 [M+H₂O].

IR (neat): 3036, 2958, 2846, 1720, 1451, 1395, 1272, 1232, 1160, 1087, 1025, 1002, 739, 700 cm⁻¹.

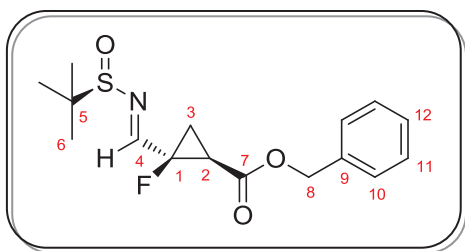
Elemental Analysis calcd. for C₁₂H₁₁FO₃: C, 64.86; H, 4.99; **found:** C, 64.50; H, 5.18.

Benzyl 2-(((*tert*-butylsulfinyl)imino)methyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate ((*S_R*)-(±)-*Z*-115 and (*S_S*)-(±)-*Z*-115)

General procedure for the synthesis of (*S_R*)-(±)-*Z*-115 and (*S_S*)-(±)-*E*-115

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (±)-*Z*-116 (500.0 mg, 2.25 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL). Subsequently, (*R*)- or (*S*)-*tert*-butanesulfinamide (545.0 mg, 4.50 mmol, 2 equiv.) and anhydrous copper sulfate (1.44 g, 9.00 mmol, 4 equiv.) were added and the resulting suspension was stirred at room temperature for 3 hours. Upon completion, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford a colorless oil. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product as a mixture of two diastereoisomers (d.r. = 1:1 by ¹⁹F NMR).

✓ (*S_R*)-(±)-*Z*-115



Formula: C₁₆H₂₀FNO₃S

MW: 325.40 g.mol⁻¹

Yield: 74%

R_f = 0.33 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Colorless oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 8.18-8.09 (2d, 1H, *J*_{HF} = 9.2 Hz, CH-4), 7.30 (s, 5H, 2CH-10, 2CH-11, CH-12), 5.21-5.06 (4d, 2H, *J*_{HH} = 12.3 Hz, CH₂-8), 2.48-2.21 (2m, 2H, CH-2 and CH₂-3), 1.65 (m, 1H, CH₂-3), 1.13-1.12 (2s, 9H, 3CH₃-6).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 166.0-168.9 (2d, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Hz, C-7), 164.8-164.5 (2d, $J_{\text{CF}} = 33.5$ Hz, C-4), 135.2 (C-9), 128.3-128.0 (2C-10, 2C-11, C-12), 81.1 (d, $J_{\text{CF}} = 233.1$ Hz, C-1), 67.0 (C-8), 57.2 (C-5), 29.3-29.1 (2d, $J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz, C-2), 22.0 (3C-6), 20.0-19.7 (2d, $J_{\text{CF}} = 10.4$ Hz, C-3).

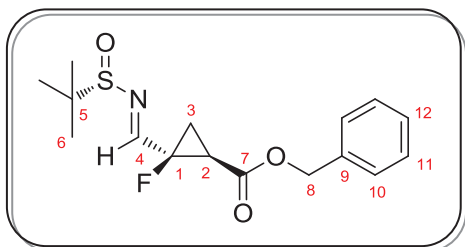
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -202.2 (m); -202.1 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 348.13 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 672.60 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

IR (neat): 2963, 1737, 1623, 1393, 1279, 1163, 1087, 751, 698, 586 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FNO}_3\text{S}$: 326.1226; **found:** 326.1227.

✓ (S_S) -(±)-Z-115



Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{S}$

MW: 325.40 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 55%

R_f = 0.35 (Cyclohexane/EtOAc: 7/3)

Yellowish oil

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 8.13-8.00 (2d, 1H, $J_{\text{HF}} = 9.3$ Hz, CH-4), 7.24 (s, 5H, 2CH-10, 2CH-11, CH-12), 5.16-5.00 (4d, 2H, $J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz, CH_2 -8), 2.45-2.16 (2m, 2H, CH-2 and CH_2 -3), 1.62 (m, 1H, CH_2 -3), 1.09-1.07 (2s, 9H, 3 CH_3 -6).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 166.2-166.1 (2d, $J_{\text{CF}} = 4.3$ Hz, C-7), 164.8-164.5 (2d, $J_{\text{CF}} = 19.8$ and 22.5 Hz, C-4), 135.2 (C-9), 128.4-128.1 (2C-10, 2C-11, C-12), 81.2-81.0 (2d, $J_{\text{CF}} = 232.5$ Hz, C-1), 67.2 (C-8), 57.3 (C-5), 29.5-29.2 (2d, $J_{\text{CF}} = 11.5$ Hz, C-2), 22.2-22.1 (2s, 3C-6), 20.2-19.9 (2d, $J_{\text{CF}} = 11.0$ Hz, C-3).

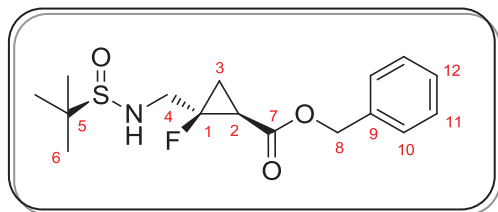
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -202.1 (m); -202.0 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 326.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (neat): 2966, 1735, 1622, 1400, 1277, 1161, 1084, 739, 697, 585 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{FNO}_3\text{S}$: 326.1226; **found:** 326.1237.

Benzyl 2-(((*R*)-1,1-dimethylethylsulfonamido)methyl)-2-fluorocyclopropane carboxylate
((*S_R*)-(±)-Z-120)



Formula: C₁₆H₂₂FNO₃S

MW: 327.42 g.mol⁻¹

Yield: 77%

R_f = 0.41 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

Colorless oil

In a 50 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (*S_R*)-(±)-Z-115 (480.0 mg, 1.48 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (16 mL). The reaction mixture was cooled to -78 °C and sodium borohydride (224.0 mg, 5.92 mmol, 4 equiv.) was added portionwise. Then, the resulting solution was stirred at -78 °C for 4 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was diluted with MeOH (20 mL) and concentrated *in vacuo*. Subsequently, the residue was dissolved with EtOAc (20 mL) and washed with water (10 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting colorless oil was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product (*S_R*)-(±)-Z-120 as a colorless oil (373.1 mg, **77%**) as a mixture of two diastereoisomers (d.r. = 1:1 by ¹⁹F NMR).

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (s, 5H, 2CH-10, 2CH-11, CH-12), 5.07 (m, 2H, CH₂-8), 3.90 (bs, 1H, NH), 3.40 (m, 2H, CH₂-4), 1.90-1.82 (2m, 2H, CH-2 and CH₂-3), 1.16 (m, 1H, CH₂-3), 1.11 (s, 9H, 3CH₃-6).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (C-7), 135.6 (C-9), 128.5-128.2 (2C-10, 2C-11, C-12), 81.4-81.2 (2d, *J*_{CF} = 232.0 Hz, C-1), 66.8 (C-8), 56.2 (C-5), 49.5-49.3 (2d, *J*_{CF} = 23.1 Hz, C-4), 24.3-24.0 (2d, *J*_{CF} = 10.4 Hz, C-2), 22.5 (3C-6), 16.3-16.2 (2d, *J*_{CF} = 11.5 Hz, C-3).

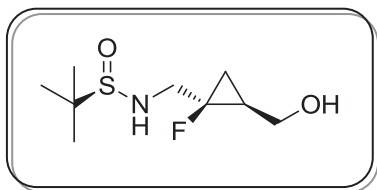
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -195.3 (m); -194.9 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 328.00 [M+H]⁺; 350.07 [M+Na]⁺; 676.73 [2M+Na]⁺.

IR (neat): 3194, 2958, 2918, 1725, 1448, 1399, 1257, 1158, 1059, 922, 734, 695 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₁₆H₂₃FNO₃S: 328.1383; **found:** 328.1380.

(R)-N-((1-fluoro-2-(hydroxymethyl)cyclopropane)methyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide
((S_R,1R,2R)-Z-121 and (S_R,1S,2S)-Z-121)



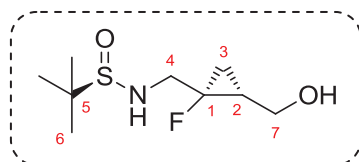
Formula: C₉H₁₈FNO₂S

MW: 223.31 g.mol⁻¹

Yield: 75%

In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, (**±**)-**Z-120** (220.0 mg, 0.672 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (7 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and lithium borohydride (32.2 mg, 1.478 mmol, 2.2 equiv.) was added portionwise. Then, the resulting solution was stirred at 0 °C for 3 hours and at room temperature for 13 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was cooled to 0 °C and quenched with water (5 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give the crude product as a mixture of two diastereoisomers (d.r. = 1:1 by ¹⁹F NMR) easily separated by column chromatography on silica gel to afford (S_R,1R,2R)-**Z-121** and (S_R,1S,2S)-**Z-121** (overall yield: **75%**).

✓ **(S_R,1R,2R)-Z-121**



R_f = 0.39 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

White solid

mp = 136-137 °C

[α]²⁰_D = -108.0 (0.5, CHCl₃)

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 4.35 (bs, 1H, NH), 3.99 (m, 2H, CH₂-4), 3.87 (m, 1H, CH₂-7), 3.38 (m, 1H, OH), 2.86 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 10.3, 15.3 Hz, *J*_{HF} = 32.1 Hz, CH₂-7), 1.45 (m, 1H, CH-2), 1.23 (s, 9H, 3CH₃-6), 0.91-0.82 (2m, 2H, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 81.2 (d, *J*_{CF} = 220.4 Hz, C-1), 60.0 (d, *J*_{CF} = 9.3 Hz, C-7), 56.5 (C-5), 51.9 (d, *J*_{CF} = 21.4 Hz, C-4), 25.1 (d, *J*_{CF} = 11.0 Hz, C-2), 22.6 (3C-6), 12.7 (d, *J*_{CF} = 11.0 Hz, C-3).

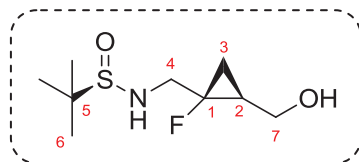
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -203.6 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 224.47 [M+H]⁺.

IR (neat): 3203, 2931, 2866, 1447, 1362, 1063, 1032, 1018, 922, 891, 713, 605 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $C_9H_{18}FNO_2S$: 224.1121; found: 224.1119.

✓ **(S_R,1S,2S)-Z-121**



R_f = 0.32 (CH_2Cl_2 /MeOH: 95/5)

White solid

mp = 114-116 °C

$[\alpha]_D^{20}$ = +26.0 (0.5, $CHCl_3$)

1H NMR (300.1 MHz, $CDCl_3$): δ 3.85 (m, 2H, CH_2 -4), 3.67 (ddd, 1H, J_{HH} = 7.7, 15.1 Hz, J_{HF} = 15.5 Hz, CH_2 -7), 3.46 (m, 1H, OH), 3.12 (ddd, 1H, J_{HH} = 5.4, 15.1 Hz, J_{HF} = 28.9 Hz, CH_2 -7), 1.21 (m, 1H, CH-2), 1.16 (s, 9H, $3CH_3$ -6), 0.95-0.83 (2m, 2H, CH_2 -3).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 81.8 (d, J_{CF} = 221.0 Hz, C-1), 60.6 (d, J_{CF} = 9.3 Hz, C-7), 56.3 (C-5), 51.0 (d, J_{CF} = 22.5 Hz, C-4), 23.6 (d, J_{CF} = 10.4 Hz, C-2), 22.6 (3C-6), 14.4 (d, J_{CF} = 11.5 Hz, C-3).

^{19}F NMR (282.4 MHz, $CDCl_3$): δ -198.7 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 223.93 $[M+H]^+$.

IR (neat): 3203, 2931, 2866, 1432, 1363, 1065, 1033, 1018, 893, 712, 608 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $C_9H_{18}FNO_2S$: 224.1121; found: 224.1128.

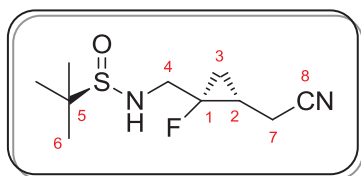
(R)-N-((2-(cyanomethyl)-1-fluorocyclopropyl)methyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide
((S_R,1R,2S)-Z-122 and (S_R,1S,2R)-Z-122)

General procedure for the synthesis of (S_R,1R,2S)-Z-122 and (S_R,1S,2R)-Z-122

In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer under an Argon atmosphere, **Z-121** (60.0 mg, 0.27 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (1 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and triphenylphosphine (140.8 mg, 0.54 mmol, 2 equiv.) was added. Then, di-*tert*-butyl azodicarboxylate (123.6 mg, 0.54 mmol, 2 equiv.) previously dissolved in THF (0.38 mL) were added dropwise and the resulting solution was stirred at 0 °C for 30 min. Subsequently, 2-hydroxy-2-methylpropanenitrile (50 μ L, 0.54 mmol, 2 equiv.) dissolved in THF (0.15 mL) were added dropwise and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and at room temperature for 17 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was concentrated *in vacuo*, taken up in a mixture of petroleum ether:Et₂O (1:1) and stirred for 30 min. The precipitate was filtered off and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford a colorless oil.

The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product.

✓ **(S_R,1R,2S)-Z-122**



Formula: C₁₀H₁₇FN₂OS

MW: 232.32 g.mol⁻¹

Yield: 80%

R_f = 0.34 (CH₂Cl₂/MeOH: 9/1)

Colorless oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.92 (m, 1H, NH), 3.60 (m, 1H, CH₂-4), 3.24 (ddd, 1H, J_{HH} = 7.3, 15.1 Hz, J_{HF} = 25.3 Hz, CH₂-4), 2.51 (m, 2H, CH₂-7), 1.35 (m, 1H, CH-2), 1.20 (s, 9H, 3CH₃-6), 1.05-0.91 (2m, 2H, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 118.6 (C-8), 80.2 (d, J_{CF} = 223.2 Hz, C-1), 56.3 (C-5), 50.2 (d, J_{CF} = 22.0 Hz, C-4), 22.5 (3C-6), 17.3 (d, J_{CF} = 10.4 Hz, C-2), 15.7 (d, J_{CF} = 9.9 Hz, C-7), 15.3 (d, J_{CF} = 11.0 Hz, C-3).

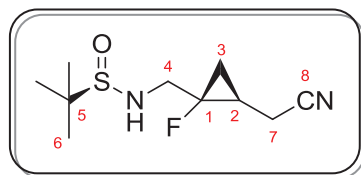
¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -199.6 (m).

MS (ESI positive mode): *m/z* 233.13 [M+H]⁺.

IR (neat): 3306, 2979, 1715, 1437, 1366, 1180, 1120, 1051, 750, 723, 695, 541 cm⁻¹.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for C₁₀H₁₈FN₂OS: 233.1124; **found:** 233.1125.

✓ **(S_R,1S,2R)-Z-122**



Formula: C₁₀H₁₇FN₂OS

MW: 232.32 g.mol⁻¹

Yield: 84%

R_f = 0.29 (CH₂Cl₂/MeOH: 95/5)

Colorless oil

¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): δ 3.94 (m, 1H, NH), 3.52 (ddd, 1H, J_{HH} = 5.9, 14.7 Hz, J_{HF} = 20.4 Hz, CH₂-4), 3.27 (ddd, 1H, J_{HH} = 6.7, 14.9 Hz, J_{HF} = 22.5 Hz, CH₂-4), 2.46 (m, 2H, CH₂-7), 1.26 (m, 1H, CH-2), 1.16 (s, 9H, 3CH₃-6), 1.07-0.82 (2m, 2H, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 118.4 (C-8), 80.2 (d, J_{CF} = 223.2 Hz, C-1), 56.1 (C-5), 49.4 (d, J_{CF} = 22.0 Hz, C-4), 22.5 (3C-6), 16.7 (d, J_{CF} = 9.9 Hz, C-2), 15.7 (d, J_{CF} = 9.9 Hz, C-7), 15.5 (d, J_{CF} = 11.0 Hz, C-3).

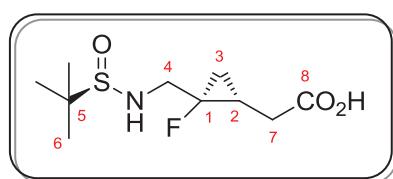
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -199.3 (m).

MS (ESI positive mode): m/z 233.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

IR (neat): 3448, 2961, 1700, 1438, 1180, 1120, 1053, 723, 542 cm^{-1} .

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{OS}$: 233.1124; **found:** 233.1123.

2-(2-(((*R*)-1,1-Dimethylethylsulfinamido)methyl)-2-fluorocyclopropyl)acetic acid
((*S_R*,1*R*,2*S*)-Z-123)



Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$

MW: 251.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yield: 29%

Orange oil

In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, (*S_R*,1*R*,2*S*)-**Z-122** (20.0 mg, 0.086 mmol, 1 equiv.) was dissolved in MeOH (0.8 mL). Then, sodium hydroxide (35% in water, was added and the reaction mixture was stirred under reflux for 18 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was concentrated *in vacuo* and the residue was dissolved in a solution of EtOAc/water (2:3) (10 mL). The aqueous layer was washed with EtOAc (5 mL), acidified to pH 2 by addition of a 1M KHSO_4 aqueous solution and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3x5 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated *in vacuo* to give (*S_R*,1*R*,2*S*)-**Z-123** as an orange oil (6.3 mg, **29%**).

^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): δ 9.37 (bs, 1H, OH), 4.58 (m, 1H, NH), 3.64 (m, 1H, CH_2 -4), 3.23 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.9, 13.8 \text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 27.6 \text{ Hz}$, CH_2 -4), 2.68 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 5.3, 17.7 \text{ Hz}$, CH_2 -7), 2.36 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.2, 17.8 \text{ Hz}$, CH_2 -7), 1.32 (m, 1H, CH-2), 1.23 (s, 9H, 3 CH_3 -6), 0.98-0.76 (2m, 2H, CH_2 -3).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 176.5 (C-8), 79.8 (d, $J_{\text{CF}} = 222.6 \text{ Hz}$, C-1), 56.6 (C-5), 50.9 (d, $J_{\text{CF}} = 21.4 \text{ Hz}$, C-4), 32.0 (d, $J_{\text{CF}} = 7.7 \text{ Hz}$, C-7), 22.7 (3C-6), 17.0 (d, $J_{\text{CF}} = 10.4 \text{ Hz}$, C-2), 15.1 (d, $J_{\text{CF}} = 11.0 \text{ Hz}$, C-3).

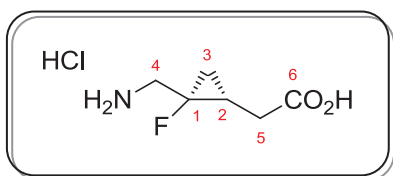
^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): δ -200.7 (m).

MS (ESI negative mode): m/z 250.18 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

IR (neat): 3241, 2967, 1731, 1622, 1401, 1367, 1277, 1164, 1079, 1010, 697 cm^{-1} .

HRMS (ESI negative mode) calcd. for $C_{10}H_{17}FNO_3S$: 250.0913; found: 250.0911.

2-(2-(Aminomethyl)-2-fluorocyclopropyl)acetic acid hydrochloride ((1*R*,2*S*)-Z-124**)**



Formula: $C_6H_{11}ClFNO_2$

MW: 183.61 g.mol⁻¹

Yield: quantitative

Yellow oil

In a 10 mL round-bottom flask equipped with a septum and a magnetic stirrer, (*S_R*,1*R*,2*S*)-**Z-123** (6.0 mg, 0.024 mmol, 1 equiv.) was dissolved in MeOH (0.5 mL). Then, a 4M HCl solution in 1,4-dioxane (24.0 μ L, 0.096 mmol, 4 equiv.) was added and the solution was stirred at room temperature for 7 hours until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* to afford (1*R*,2*S*)-**Z-124** as a yellow oil (4.4 mg, **quantitative**). No further purification was needed.

¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): δ 3.52 (m, 1H, CH₂-4), 3.31 (m, 1H, CH₂-4), 2.77 (m, 1H, CH₂-5), 2.42 (m, 1H, CH₂-5), 1.39 (m, 1H, CH-2), 1.27 (m, 1H, CH₂-3), 1.02 (m, 1H, CH₂-3).

¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): δ 176.2 (C-6), 79.4 (d, J_{CF} = 218.8 Hz, C-1), 45.9 (d, J_{CF} = 22.0 Hz, C-4), 32.7 (d, J_{CF} = 6.0 Hz, C-5), 18.3 (d, J_{CF} = 7.7 Hz, C-2), 16.2 (d, J_{CF} = 10.4 Hz, C-3).

¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): δ -202.3 (m).

MS (ESI negative mode): m/z 148.00 [M-H-Cl]⁻.

HRMS (ESI positive mode) calcd. for $C_6H_9FNO_2$: 146.0617; found: 146.0613.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. a) A. de Meijere, L. Wessjohann, *Synlett* **1990**, 20-32 ; b) W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8589-8627 ; c) J. Pietruszka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1051-1070.
2. W. Fan, J. B. White, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3557-3562.
3. a) D. G. Nagle, W. H. Gerwick, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2995-2998 ; b) D. G. Nagle, W. H. Gerwick, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7227-7237.
4. a) L. A. Paquette, T.-Z. Wang, E. Pinard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1455-1456 ; b) T.-Z. Wang, E. Pinard, L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1309-1318.
5. W. H. Gerwick, P. J. Proteau, D. G. Nagle, E. Hamel, A. Blokhin, D. L. Slate, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1243-1245.
6. M. Yoshida, M. Ezaki, M. Hashimoto, M. Yamashita, N. Shigematsu, M. Okuhara, M. Kohsaka, K. Horikoshi, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 748-754.
7. a) S. M. Ringel, R. C. Greenough, S. Roemer, D. Connor, A. L. Gutt, B. Blair, G. Kanter, M. von Strandtmann, *J. Antibiot.* **1977**, 30, 371-375 ; b) D. T. Conner, R. C. Greenough, M. von Strandtmann, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3664-3669.
8. W. H. Perkin, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **1884**, 17, 54-59.
9. Pour une revue sur les propriétés générales du cyclopropane, cf. : A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 809-826.
10. H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 165-198.
11. C. A. Coulson, W. E. Moffitt, *Phil. Mag.* **1949**, 40, 1-35.
12. a) A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.* **1949**, 45, 179-189 ; b) A. Rauk, *Orbital Interaction of Organic Chemistry*, 2nd Ed. ; Wiley & Sons, New York, **2001**.
13. a) P. B. Karadakov, J. Gerratt, D. L. Cooper, M. Raimondi, *Theochem* **1995**, 341, 13-24 ; b) P. B. Karadakov, J. Gerratt, D. L. Cooper, M. Raimondi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7714-7721.
14. G. L. Closs, H. B. Klinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3265-3266.
15. M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 669-682.
16. D. F. Veber, S. R. Johnson, H.-Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Koople, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2615-2623.
17. a) H. W. Liu, C. T. Walsh, *The Chemistry of The Cyclopropyl Group* ; Wiley, New York **1987** ; b) P. D. Kennewell, S. S. Matharu, J. B. Taylor, R. Westwood, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1982**, 2553-2562 ; c) P. D. Armstrong, J. G. Cannon, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 1037-1039 ; d) K. Shimamoto, Y. Ohfuné, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 407-423.
18. a) J. Salaün, M. S. Baird, *Curr. Med. Chem.* **1995**, 2, 511-542 ; b) D. Y.-K. Chen, R. H. Pouwer, J.-A. Richard, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4631-4642.
19. a) A.-L. Queffelec, P. Nodet, J.-P. Haelters, D. Thouvenot, B. Corbel, *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46, 1670-1676 ; b) F. A. Pavan, R. M. Dallago, R. Zanella, A. F. Martins, *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 44, 174-

176 ; c) H. J. Lee, G. Shan, K. C. Ahn, E.-K. Park, T. Watanabe, S. J. Gee, B. D. Hammock, *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 1039-1043.

20. a) L. W. Hertel, R. J. Ternansky, in *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (Eds.: R. Filler, Y. Kobayashi, L. M. Yagupolski), Elsevier, Amsterdam, **1993**, pp. 23-71 ; b) R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10431-10442 ; c) R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 7193-7206 ; d) R. Csuk, Y. von Scholz, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 6383-6396 ; e) R. Csuk, A. Kern, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8409-8422 ; f) X. Chen, E. R. Kern, J. C. Drach, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1531-1537 ; g) S. Zhou, J. M. Breitenbach, K. Z. Borysko, J. C. Drach, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 566-575 ; h) Z. Yan, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 91-99 ; i) S. Zhou, M. N. Prichard, J. Zemlicka, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9406-9412.

21. T. Sekiyama, S. Hatsuya, Y. Tanaka, M. Uchiyama, N. Ono, S. Iwayama, M. Oikawa, K. Suzuki, M. Okunishi, T. Tsuji, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284-1298.

22. a) D. S. Coffey, M. K. N. Hawk, S. W. Pedersen, S. J. Ghera, P. G. Marler, P. N. Dodson, M. L. Lytle, *Org. Proc. Res. Dev.* **2004**, *8*, 945-947 ; b) A. B. Bueno, I. Collado, A. de Dios, C. Domínguez, J. A. Martín, L. M. Martín, M. A. Martínez-Grau, C. Montero, C. Pedregal, J. Catlow, D. S. Coffey, M. P. Clay, A. H. Dantzig, T. Lindstrom, J. A. Monn, H. Jiang, D. D. Schoepp, R. E. Stratford, L. B. Tabas, J. P. Tizzano, R. A. Wright, M. F. Herin, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5305-5320 ; c) D. S. Coffey, M. K. Hawk, S. W. Pedersen, R. K. Vaid, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7299-7302 ; d) J. W. Fennell, M. J. Semo, D. D. Wirth, K. R. Vaid, *Synthesis*, **2006**, 2659-2664.

23. a) Y. Kazuta, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1669-1677 ; b) Y. Kazuta, A. Hirano, K. Natsume, S. Yamada, R. Kimura, S.-I. Matsumoto, K. Furuichi, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1980-1988 ; c) M. Watanabe, Y. Kazuta, H. Hayashi, S. Yamada, A. Matsuda, S. Shuto, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5587-5596.

24. L. Liu, R. Tian, S. Liu, X. Chen, L. Guo, Y. Che, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6021-6026.

25. H. Moissan, *C. R. Acad. Sci.*, séance du 28 juin 1886, *102*, 1543-1544.

26. a) Numéro spécial intitulé « Fluorine in the Life Sciences », *ChemBioChem* **2004**, *5*, 557-726 ; b) I. Ojima, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6358-6383.

27. a) D. Halpern, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *118*, 47-53 ; b) K. Ramig, *Synthesis* **2002**, 2627-2631.

28. a) C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danenberg, D. Mooren, L. Griesbach, R. Duschinsky, R. J. Schnitzer, E. Plevin, J. Scheiner, *Nature* **1957**, *179*, 663-666 ; b) C. Heidelberger, P. V. Danenberg, R. G. Moran, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1983**, *54*, 58-119.

29. a) J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2273-2274 ; b) J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455-1456.

30. a) B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11 ; b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.

31. a) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319 ; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon in *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, John Wiley & sons, Inc., Hoboken, **2008**, p 72 et p 279 ; c) K. Mikami, Y. Itoh, M. Yamanaka, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1-16.

32. R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, **1994**.
33. K. L. Kirk, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013-1029.
34. a) J. A. K. Howard, V. J. Hoy, D. O'Hagan, G. T. Smith, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613-12622 ; b) J. D. Dunitz, R. Taylor, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89-98.
35. a) P. Murray-Rust, W. C. Stallings, C. T. Monti, R. K. Preston, J. P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3206-3214 ; b) E. Carosati, S. Sciabola, G. Cruciani, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5114-5125.
36. a) L. H. Takahashi, R. Radhakrishnan, R. E. Rosenfield, E. F. Meyer, D. A. Trainor, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3368-3374 ; b) M. R. Groves, Z.-J. Yao, P. P. Roller, T. R. Burke, D. Barford, *Biochemistry*, **1998**, *37*, 17773-17783.
37. M. Morgenthaler, E. Schweiser, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *Chem. Med. Chem.* **2007**, *2*, 1100-1115.
38. a) F. Diederich. In *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* ; V. Gouverneur, K. Müller, Eds.; Imperial College Press: London, UK, **2012**; pp v-x ; b) C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine. Chem.* **2006**, *127*, 303-319.
39. a) R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 2907-2909 ; b) R. Hoffmann, W.-D. Stohrer, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6941-6948.
40. H. Günther, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 5173-5176.
41. T. Clark, G. W. Spitznagel, R. Klose, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4412-4419.
42. H. A. Bent, *J. Chem. Phys.* **1960**, *33*, 1259-1261.
43. W. A. Bennett, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 1772-1776.
44. S. Durmaz, H. Kollmar, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6942-6945.
45. a) D. Cremer, E. Kraka, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3811-3819 ; b) K. B. Wiberg, M. Marquez, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2932-2938 ; c) P. Rademacher, *Struct. Chem.* **2006**, *7*, 19-25.
46. a) T. C. Rosen, G. Haufe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1397-1405 ; b) T. C. Rosen, S. Yoshida, K. L. Kirk, G. Haufe, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 1033-1043 ; c) K. L. Kirk, S. Yoshida, G. Haufe, *Fluorine and Health*, Elsevier B. V., Amsterdam, Neth **2008**, 661-697.
47. a) S. Yoshida, O. G. J. Meyer, T. C. Rosen, G. Haufe, S. Ye, M. J. Sloan, K. L. Kirk, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1796-1806 ; b) T. C. Rosen, S. Yoshida, R. Fröhlich, K. L. Kirk, G. Haufe, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5860-5871 ; c) S. Yoshida, T. C. Rosen, O. G. J. Meyer, M. J. Sloan, S. Ye, G. Haufe, K. L. Kirk, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2645-2652 ; d) S. Ye, S. Yoshida, R. Fröhlich, G. Haufe, K. L. Kirk, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2489-2499 ; e) S. Hruschka, T. C. Rosen, S. Yoshida, K. L. Kirk, R. Fröhlich, B. Wibbeling, G. Haufe, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7148-7166 ; f) S. Hruschka, S. Yoshida, K. L. Kirk, G. Haufe, *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 875-880.
48. A. Nakazato, T. Kumagai, K. Sakagami, R. Yoshikawa, Y. Suzuki, S. Chaki, H. Ito, T. Taguchi, S. Nakanishi, S. Okuyama, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4893-4909.

49. a) A. Nakazato, K. Sakagami, A. Yasuhara, H. Ohta, R. Yoshikawa, M. Itoh, M. Nakamura, S. Chaki, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4570-4587 ; b) A. Yasuhara, K. Sakagami, R. Yoshikawa, S. Chaki, M. Nakamura, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3405-3420.
50. A. Yasuhara, M. Nakamura, K. Sakagami, T. Shimazaki, R. Yoshikawa, S. Chaki, H. Ohta, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4193-4207.
51. K. Sakagami, A. Yasuhara, S. Chaki, R. Yoshikawa, Y. Kawakita, A. Saito, A. Taguchi, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4359-4366.
52. G. Lemonnier, C. Lion, J.-C. Quirion, J.-P. Pin, C. Goudet, P. Jubault, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4716-4726.
53. C. Selvam, C. Goudet, N. Oueslati, J.-P. Pin, F. C. Acher, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4656-4664.
54. P. Sibille, S. Lopez, I. Brabet, O. Valenti, N. Oueslati, F. Gaven, C. Goudet, H.-O. Bertrand, J. Neyton, M. J. Marino, M. Amalric, J.-P. Pin, F. C. Acher, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3585-3595.
55. a) S. Atarashi, M. Imamura, Y. Kimura, A. Yoshida, I. Hayakawa, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3444-3448 ; b) Y. Kimura, S. Atarashi, K. Kawakami, K. Sato, I. Hayakawa, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344-3352 ; c) H. Inagaki, S. Miyauchi, R. N. Miyauchi, H. C. Kawato, H. Ohki, N. Matsushashi, K. Kawakami, H. Takahashi, M. Takemura, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1005-1015 ; d) H. Inagaki, H. Takahashi, M. Takemura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5193-5198.
56. N. Pessah, M. Bialer, B. Wlodarczyk, R. H. Finnell, B. Yagen, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2233-2242.
57. E. Marquez, B. B. Lim, J. J. Barchi, M. C. Nicklaus, in *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents* (Eds.: C. K. Chu, D. C. Baker), Plenum, New York, **1993**, pp. 265-284.
58. a) Y. R. Lee, J.-H. Park, R. Jeon, L. S. Jeong, M. W. Chun, H.-D. Kim, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2001**, *20*, 677-679 ; b) J.-H. Park, M.-H. Choi, L. S. Jeong, M. W. Chun, H.-D. Kim, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2003**, *22*, 955-957.
59. T. C. Rosen, E. De Clercq, J. Balzarini, G. Haufe, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 229-237.
60. a) A. Kim, J. H. Hong, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 487-493 ; b) C. H. Oh, J. H. Hong, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2007**, *26*, 403-411.
61. a) S. Zhou, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, S. Matsumi, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6964-6972 ; b) S. Zhou, E. R. Kern, E. Gullen, Y.-C. Cheng, J. C. Drach, S. Tamiya, H. Mitsuya, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6120-6128 ; c) S. Zhou, J. Zemlicka, E. R. Kern, J. C. Drach, *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* **2007**, *26*, 231-243.
62. J. Liang, A. van Abbema, M. Balazs, K. Barrett, L. Berezhkovsky, W. Blair, C. Chang, D. Delarosa, J. DeVoss, J. Driscoll, C. Eigenbrot, N. Ghilardi, P. Gibbons, J. Halladay, A. Johnson, P. B. Kohli, Y. Lai, Y. Liu, J. Lyssikatos, P. Mantik, K. Menghrajani, J. Murray, I. Peng, A. Sambrone, S. Shia, Y. Shin, J. Smith, S. Sohn, V. Tsui, M. Ultsch, L. C. Wu, Y. Xiao, W. Yang, J. Young, B. Zhang, B. Zhu, S. Magnuson, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4521-4536.
63. T. B. Patrick, B. E. Neal, *Synlett* **1996**, 1227-1228.
64. a) T. Taguchi, M. Okada, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 279-283 ; b) E. David, G. Milanole, P. Ivashkin, S. Couve-Bonnaire, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14904-14917.

65. Revues sur l'utilisation de carbènes fluorés : a) D. L. S. Brahms, W. P. Dailey, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585-1632 ; b) W. R. Dolbier, M. A. Battiste, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071-1098.
66. M. Schlosser, G. Heinz, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 849-850 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 820-821.
67. a) J. Nishimura, J. Furukawa, *J. Chem. Soc. D*, **1971**, 1375-1376 ; b) J. Nishimura, J. Furukawa, *Chem. Comm.* 1971, 1375-1376.
68. a) O. Tamura, M. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Katoh, K. Nakatani, M. Kamada, I. Hayakawa, T. Akiba, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3483-3486 ; b) O. Tamura, M. Hashimoto, Y. Kobayashi, T. Katoh, K. Nakatani, M. Kamada, I. Hayakawa, T. Akiba, S. Terashima, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3889-3904.
69. N. Kawabata, M. Tanimoto, S. Fujiwara, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1919-1923.
70. J. L. Hahnfeld, D. J. Burton, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 1819-1822.
71. L.-P. B. Beaulieu, J. F. Schneider, A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7819-7822.
72. a) L.-P. B. Beaulieu, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829-11832 ; b) L.-P. B. Beaulieu, L. E. Zimmer, A. Gagnon, A. B. Charette, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14784-14791.
73. A) J. P. Oliver, U. V. Rao, M. T. Emerson, *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 3419-3425 ; b) T. Ando, H. Yamanaka, F. Namigata, W. Funasaka, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 33-38.
74. W. E. Parham, R. R. Twelves, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 730-734.
75. a) P. Weyerstahl, G. Blume, C. Müller, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3869-3872 ; b) P. Weyerstahl, R. Mathias, G. Blume, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 611-612 ; c) M. Schlosser, V. C. Le, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2595-2604 ; d) H. Molines, T. Nguyen, C. Wakselman, *Synthesis* **1985**, 754-755 ; e) M. Christl, M. Schreck, T. Fischer, M. Rudolph, D. Moigno, H. Fischer, S. Deuerlein, D. Stalke, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11256-11265.
76. a) D. Seyferth, K. V. Darragh, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1297-1302 ; b) D. Seyferth, C. K. Haas, S. P. Hopper, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *33*, C1-C3.
77. D. Seyferth, R. A. Woodruff, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4031-4039.
78. K. N. Shavrin, V. D. Gvozdev, O. M. Nefedov, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2002**, *51*, 1237-1253.
79. a) V. E. Petrosyan, M. E. Niyazymbetov, *Usp. Khim.* **1989**, *58*, 1105-1121 ; b) V. E. Petrosyan, M. E. Niyazymbetov, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, *58*, 644-653.
80. D. J. Burton, J. L. Hahnfeld, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 828-831.
81. W. R. Dolbier, C. R. Burkholder, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 589-594.
82. a) C.-M. Hu, M.-H. Tu, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 9-10 ; b) T. B. Patrick, U. P. Dalah, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 470-473.
83. a) D. P. Cox, R. A. Moss, J. Terpinski, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6513-6514 ; b) R. A. Moss, M. Fedorynski, J. Terpinski, D. Z. Denney, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 419-422.

84. a) R. A. Mitsch, E. W. Neuvar, R. J. Koshar, D. H. Dybvig, *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 371-375 ; b) W. P. Dailey, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5801-5804 ; c) R. A. Moss, G. Chu, R. R. Sauers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2408-2409.
85. R. A. Moss, M. Zhang, K. Krogh-Jespersen, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3476-3479.
86. R. A. Moss, G. Kmiecik-Lawrynowicz, K. Krogh-jespersen, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2168-2172.
87. R. A. Moss, E. G. Jang, H.-R. Kim, G.-J. Ho, M. S. Baird, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1427-1430 ; pour des références sur la formation de phénylfluorocarbènes, cf.: a) C. S. Ge, E. A. Jefferson, R. A. Moss, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7549-7552 ; b) T. Ando, Y. Kotoku, H. Yamanaka, W. Funasaka, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2479-2482.
88. R. A. Moss, Y. Shen, L. Wang, K. Krogh-Jespersen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4752-4754.
89. T. Morikawa, H. Sasaki, K. Mori, M. Shiro, T. Taguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3189-3193.
90. a) S. Winstein, J. Sonnenberg, L. de Vries, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6523-6524 ; b) S. Winstein, J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3235-3244.
91. T. Morikawa, H. Sasaki, R. Hanai, A. Shibuya, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 97-103.
92. D. Cheng, T. Kreethadumrongdat, T. Cohen, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2121-2123.
93. H. M. Walborsky, L. E. Allen, H.-J. Traenckner, E. J. Powers, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2937-2941.
94. M. J. Sloan, K. L. Kirk, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1677-1680.
95. S. Cottens, M. Schlosser, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7127-7144.
96. G. Haufe, T. C. Rosen, O. G. J. Meyer, R. Fröhlich, K. Rissanen, *J. Fluorine Chem.* **2002**, *114*, 189-198.
97. O. G. J. Meyer, R. Fröhlich, G. Haufe, *Synthesis* **2000**, 1479-1490.
98. S. Hruschka, R. Fröhlich, P. Kirsch, G. Haufe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 141-148.
99. W. Lin, A. B. Charette, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1547-1552.
100. A. Wong, C. J. Welch, J. T. Kuethe, E. Vazquez, M. Shaimi, D. Henderson, I. W. Davies, D. L. Hughes, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 168-174.
101. R. D. Little, J. R. Dawson, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2609-2612.
102. E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364.
103. a) G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3351-3355 ; b) S. Ye, Z.-Z. Huang, C.-A. Xia, Y. Tang, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432-2433 ; c) V. K. Aggarwal, C. Hebach, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1419-1427 ; d) R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241 ; e) V. K. Aggarwal, J. P. H. Charmant, D. Fuentes, J. N. Harvey, G. Hynd, D. Ohara, W. Picoul, R. Robiette, C. Smith, J.-L. Vasse, C. L. Winn, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2105-2114 ; f) A. Hartikka, A. T. Slosarczyk, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1403-1409 ; g) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5874-5877 ; h) V. Schulz, M. Davoust, M. Lemarié, J.-F. Lohier, J. Sopkova de Oliveira

Santos, P. Metzner, J.-F. Brière, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1745-1748 ; i) Y. Cheng, J. An, L.-Q. Lu, L. Luo, Z.-Y. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 281-284.

104. A. Thenappan, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2311-2317.

105. a) S. Ye, L. Yuan, Z.-Z. Huang, Y. Tang, L.-X. Dai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6257-6260 ; b) W.-W. Liao, K. Li, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13030-13031 ; c) J.-C. Zheng, W.-W. Liao, Y. Tang, X.-L. Sun, L.-X. Dai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12222-12223.

106. Y.-H. Zhao, G. Zhao, W.-G. Cao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2462-2467.

107. a) C. D. Papageorgiou, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 828-831 ; b) N. Bremeyer, S. C. Smith, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681-2684 ; c) C. C. C. Johansson, N. Bremeyer, S. V. Ley, D. R. Owen, S. C. Smith, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024-6028.

108. a) A. Saito, H. Ito, T. Taguchi, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 7487-7493 ; b) A. Nakazato, T. Kumagai, K. Sakagami, T. Taguchi, **2002**, *PCT Int. Appl.*, WO 200200595.

109. a) S. Goumain, P. Jubault, C. Feasson, J.-C. Quirion, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8099-8101 ; b) S. Goumain, H. Oulyadi, P. Jubault, C. Feasson, J.-C. Quirion, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 701-705.

110. a) L. Zoute, G. Dutheil, J.-C. Quirion, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Synthesis* **2006**, *20*, 3409-3418 ; b) G. Lemonnier, L. Zoute, G. Dupas, J.-C. Quirion, P. Jubault, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4124-4131.

111. G. Lemonnier, L. Zoute, J.-C. Quirion, P. Jubault, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 844-846.

112. T. Ishizone, K. Yoshimura, A. Hirao, S. Nakahama, *Macromolecules* **1998**, *31*, 8706-8712.

113. P. Ivashkin, S. Couve-Bonnaire, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2270-2273.

114. P. Ivashkin, S. Couve-Bonnaire, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5130-5133.

115. X. Shen, W. Zhang, T. Luo, X. Wan, Y. Gu, J. Hu, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7072-7076 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6966-6970.

116. V. Du Vigneaud, C. Ressler, J. M. Swan, C. W. Roberts, P. G. Katsoyannis, S. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4879-4880.

117. R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.

118. P. McGee, *Drug Discovery Dev.* **2005**, *4*.

119. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *46*, 3-26

120. J. Gante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1699-1720.

121. a) M. Goodman, H. Shao, *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1303-1308 ; b) H. Shao, J. K. Rueter, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5240-5244.

122. D. Jiao, K. C. Russell, V. J. Hruby, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3511-3520.

- 123.** S. A. Fowler, H. E. Blackwell, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508-1524.
- 124.** a) N. J. Manesis, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5331-5341 ; b) R. Rone, N. Manesis, M. Hassan, M. Goodman, A. T. Hagler, D. H. Kitson, V. A. Roberts *Tetrahedron* **1988**, *44*, 895-924 ; c) G. Hummel, U. Reineke, U. Reimer, *Mol. BioSyst.* **2006**, *2*, 499-508.
- 125.** a) R. M. Freidinger, D. F. Veber, D. S. Perlow, J. R. Brooks, R. Saperstein, *Science* **1980**, *210*, 656-658 ; b) R. M. Freidinger, D. S. Perlow, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 104-109 ; c) R. M. Freidinger, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3631-3633 ; d) D. S. Garvey, P. D. May, A. M. Nadzan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 936-940.
- 126.** N. Venkatesan, B. H. Kim, *Current Med. Chem.* **2002**, *9*, 2243-2270.
- 127.** D. R. Artis, M. A. Lipton, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12200-12206.
- 128.** a) G. Dutheuil, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290-1292 ; b) S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151-1157 ; c) Y. Yamaki, A. Shigenaga, J. Li, Y. Shimohigashi, A. Otaka, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3278-3285 ; d) S. Oishi, H. Kamitani, Y. Kodera, K. Watanabe, K. Kobayashi, T. Narumi, K. Tomita, H. Ohno, T. Naito, E. Kodama, M. Matsuoka, N. Fujii, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872-2877 ; e) T. Narumi, R. Hayashi, K. Tomita, K. Kobayashi, N. Tanahara, H. Ohno, T. Naito, E. Kodama, M. Matsuoka, S. Oishi, N. Fujii, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 616-621.
- 129.** a) P. Wipf, T. C. Henninger, S. J. Geib, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088-6089 ; b) J. Xiao, B. Weisblum, P. Wipf, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5742-5743 ; c) K. Kobayashi, T. Narumi, S. Oishi, H. Ohno, N. Fujii, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4626-4629.
- 130.** a) M. M. Hann, P. G. Sammes, P. D. Kennewell, J. B. Taylor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 234-235 ; b) C. L. Jenkins, M. M. Vasbinder, S. J. Miller, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2619-2622.
- 131.** a) S. Paik, E. H. White, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5303-5318 ; b) L. Bischoff, C. David, B. P. Roques, M.-C. Fournié-Zaluski, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1420-1423 ; c) K. W. Yang, F. C. Golich, T. K. Sigdel, M. W. Crowder, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5150-5153.
- 132.** A. S. Kende, H.-Q. Dong, A. W. Mazur, F. H. Ebetino, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6015-6018.
- 133.** a) H. Umezawa, T. Aoyagi, H. Morishima, M. Matzukaki, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 259-262 ; b) E. P. Erdal, P. Martàsek, L. J. Roman, R. B. Silverman, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6096-6108.
- 134.** a) E. Rubini, C. Gilon, Z. Selinger, M. Chorev, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6039-6045 ; b) D. R. Englebretsen, B. Garnham, P. F. Alewood, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5883-5890 .
- 135.** a) T. Steinmetzer, B. Y. Zhu, Y. Konishi, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3109-3115 ; b) V. Y. Torbeev, K. Mandal, V. A. Terechko, S. B. H. Kent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4554-4557.
- 136.** E. T. Baldwin, T. Narayana Bhat, S. Gulnik, B. Liu, I. A. Topol, Y. Kiso, T. Mimoto, H. Mitsuya, J. W. Erickson, *Structure* **1995**, *3*, 581-590.
- 137.** Revues sur les différents types de cyclopropylaminoacides : a) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493-4537 ; b) F. Brackmann, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538-4583.
- 138.** L. F. Burroughs, *Nature* **1957**, *179*, 360-361.

- 139.** M.-L. Vähätalo, A. I. Virtanen, *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 741-743.
- 140.** A. Ichihara, K. Shiraishi, H. Sato, S. Sakamura, K. Nishiyama, R. Sakai, A. Furusaki, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *66*, 636-637.
- 141.** a) T. Wakamiya, H. Nakamoto, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4411-4412 ; b) T. Wakamiya, Y. Oda, H. Fujita, T. Shiba, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2143-2144.
- 142.** K. Burgess, K.-K. Ho, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5677-5680.
- 143.** D. J. Aitken, D. Guillaume, H.-P. Husson, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6375-6380
- 144.** K. Burgess, C.-Y. Ke, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8627-8631.
- 145.** D. M. Bender, J. A. Peterson, J. R. McCarthy, H. Gunaydin, Y. Takano, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 509-511.
- 146.** Revues traitant de la résolution de mélanges racémiques : a) C. H. Stammer, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2231-2254 ; b) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, *130*, 5-24.
- 147.** S. Ahmad, R. S. Phillips, C. H. Stammer, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1410-1417.
- 148.** a) J. E. Baldwin, R. M. Adlington, B. J. Rawlings, R. H. Jones, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 485-488 ; b) C. J. Easton, N. L. Fryer, A. J. Ivory, E. R. T. Tiekink, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 3725-3729.
- 149.** a) C. Fliche, J. Braun, F. Le Goffic, *Synth. Commun*, **1991**, *21*, 1429-1432 ; b) C. Arienté-Fliche, J. Braun, F. Le Goffic, *Synth. Commun*, **1992**, *22*, 1149-1153 ; c) F. R. di Lugano, J. Monteiro, C. Fliche, J. Braun, F. Le Goffic, *Synth. Commun*, **1992**, *22*, 1155-1158 d) A. Salgado, T. Huybrechts, A. Eeckhaut, J. Van der Eycken, Z. Szakonyi, F. Fülöp, A. Tkachev, N. De Kimpe, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2781-2786.
- 150.** a) V. P. Srivastava, M. Roberts, T. Holmes, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5866-5870 ; b) D. Donati, A. Garzon-Aburbeh, B. Natalini, C. Marchioro, R. Pellicciari, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9901-9908.
- 151.** a) R. A. Pages, A. Berger, *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 766-768 ; b) J. W. Hines, Jr., E. G. Breitholle, M. Sato, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1466-1469 ; c) S. W. King, J. M. Riordan, E. M. Holt, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3270-3273 ; d) I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández Alvarez, M. L. Izquierdo, S. Penadés, *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 607-613 ; e) M. Suzuki, S. D. Kumar, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4769-4771 ; f) C. Cativiela, M. D. Diaz de Villegas, J. A. Mayoral, E. Meléndez, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1436-1439 ; g) I. Arenal, M. Bernabé, E. Fernández Alvarez, S. Penadés, *Synthesis* **1985**, 773-775 ; h) J. Bland, A. Shah, A. Bortolussi, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 992-995 ; i) C. Alcaraz, D. Fernández, P. de Frutos, J. L. Marco, M. Bernabé, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12443-12456 ; j) F. Clerici, M. L. Gelmi, D. Pocar, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 726-730..
- 152.** a) M. Bernabé, O. Cuevas, E. Fernández Alvarez, *Synthesis* **1977**, 191-193 ; b) M. Suzuki, G. F. Orr, C. H. Stammer, *Bioorg. Chem.* **1987**, *15*, 43-49.
- 153.** A. I. Jiménez, M. Marraud, C. Cativiela, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3147-3150.
- 154.** Pour un exemple de synthèse énantiosélective de l'analogue de la valine, cf. : A. Fadel, *Synlett* **1993**, 503-505.

- 155.** a) D. Fernández, P. de Frutos, J. L. Marco, E. Fernández Alvarez, M. Bernabé, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3101-3104 ; b) C. Alcaraz, A. Herrero, J. L. Marco, E. Fernández Alvarez, M. Bernabé, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5605-5608.
- 156.** a) A. Alami, M. Calmes, J. Daunis, F. Escale, R. Jacquier, M.-L. Roumestant, P. Viallefont, *Tetrahedron : Asymmetry* **1991**, 2, 175-178 ; b) pour l'addition d'un ylure de sulfoxonium en présence de ce type d'auxiliaire chiral, cf. : M. Calmes, J. Daunis ; F. Escale, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 395-396.
- 157.** a) M. J. Melnick, S. N. Bisaha, R. B. Gammill, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 961-964 ; b) J. M. Jiménez, J. Rifé, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 537-558 ; c) J. M. Jiménez, R. M. Ortuño, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3203-3208.
- 158.** a) K. Shimamoto, M. Ishida, H. Shinozaki, Y. Ohfune, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4167-4176 ; b) Y. Ohfune, K. Shimamoto, M. Ishida, H. Shinozaki, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 15-18.
- 159.** a) H. M. L. Davies, W. R. Cantrell, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6509-6512 ; b) H. M. L. Davies, N. J. S. Huby, W. R. Cantrell, J. L. Olive, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9468-9479 ; c) H. M. L. Davies, D. K. Hutcheson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7243-7246 ; d) H. M. L. Davies, P. R. Bruzinski, D. H. Lake, N. Kong, M. J. Fall *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6897-6907.
- 160.** Pour d'autres exemples d'utilisation d'ylures de sulfonium, cf. : a) O. Tsuge, M. Noguchi, H. Moriyama, *Heterocycles* **1981**, 16, 209-214 ; b) O. Tsuge, M. Noguchi, H. Moriyama, *Heterocycles* **1982**, 19, 1823-1828 ; c) C. Mapelli, G. Turocy, F. L. Switzer, C. H. Stammer, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 145-149 ; d) S. L. Riches, C. Saha, N. F. Filgueira, E. Grange, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7626-7630.
- 161.** a) R. M. Williams, G. J. Fegley, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8796-8806 ; b) R. M. Williams, G. J. Fegley, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6933-6935.
- 162.** a) M. Bruncko, D. Crich, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6251-6254 ; b) M. Bruncko, D. Crich, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4239-4249.
- 163.** a) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2327-2329 ; b) R. P. Wurz, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1262-1269.
- 164.** a) R. Chinchilla, C. Nájera, S. García-Granda, A. Menéndez-Velásquez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5799-5802 ; b) E. Buñuel, S. D. Bull, S. G. Davies, A. C. Garner, E. D. Savory, A. D. Smith, R. J. Vickers, D. J. Watkin, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2531-2542.
- 165.** K. Burgess, D. Lim, K.-K. Ho, C.-Y. Ke, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3767-3768.
- 166.** K. Burgess, D. Lim, K.-K. Ho, C.-Y. Ke, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2179-2185.
- 167.** a) K. Burgess, K.-K. Ho, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5931-5936 ; b) K. Burgess, C.-Y. Ke, *Synthesis* **1996**, 1463-1467.
- 168.** K. Burgess, D. Lim, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7815-7818.
- 169.** K. Burgess, K.-K. Ho, D. Moye-Sherman, *Synlett*, **1994**, 575-583.
- 170.** V. P. Krasnov, M. A. Korolyova, G. L. Levit, *Russ. Chem. Rev.* **2003**, 72, 343-355.
- 171.** E. Godier-Marc, D. J. Aitken, H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4065-4068.

- 172.** a) K. Burgess, W. Li, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2725-2728 ; b) I. O. Donkor, X. Zheng, J. Han, D. D. Miller, *Chirality*, **2000**, *12*, 551-557.
- 173.** D. Moye-Sherman, S. Jin, I. Ham, D. Lim, J. M. Scholtz, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9435-9443.
- 174.** D. J. Aitken, J. Royer, H.-P. Husson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2814-2820.
- 175.** U. Schöllkopf, B. Hupfeld, R. Gull, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 755-756 ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 754-755.
- 176.** A. Hercouet, B. Bessières, M. Le Corre, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1267-1268.
- 177.** Z. Li, G. H. Patil, Z. E. Golubski, H. Hori, K. Tehrani, J. E. Foreman, D. D. Eveleth, R. T. Bartus, J. C. Powers, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3472-3480.
- 178.** I. O. Donkor, X. Zheng, D. D. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2497-2500.
- 179.** a) A. I. Jiménez, R. Vanderesse, M. Marraud, A. Aubry, C. Cativiela, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7559-7562 ; b) A. I. Jiménez, C. Cativiela, A. Aubry, M. Marraud, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9452-9459 ; c) A. I. Jiménez, C. Cativiela, M. Marraud, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5353-5356.
- 180.** G. Milanole, S. Couve-Bonnaire, J.-F. Bonfanti, P. Jubault, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 212-223.
- 181.** P. M. T. Ferreira, H. L. S. Maia, L. S. Monteiro, J. Sacramento, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3697-3703.
- 182.** A. Yasuhara, M. Nakamura, K. Sakagami, T. Shimazaki, R. Yoshikawa, S. Chaki, H. Ohta, A. Nakazato, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4193-4207.
- 183.** D. Crich, S. Neelamkavil, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4175-4177.
- 184.** J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001-3003.
- 185.** a) A. G. M. Barrett, W. Tam, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7673-7678 ; b) D. Wilhelm, J.-E. Bäckvall, R. E. Nordberg, T. Norin, *Organometallics* **1985**, *4*, 1296-1302.
- 186.** Y. Hayashi, N. Miyakoshi, S. Kitagaki, C. Mukai, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2385-2388.
- 187.** M. G. Banwell, J. E. Harvey, D. C. R. Hockless, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4241-4250.
- 188.** C. S. Burgey, D. V. Paone, A. W. Shaw, J. Z. Deng, D. N. Nguyen, C. M. Potteiger, S. L. Graham, J. P. Vacca, T. M. Williams, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3235-3238.
- 189.** S. Shuto, H. Takada, D. Mochizuki, R. Tsujita, Y. Hase, S. Ono, N. Shibuya, A. Matsuda, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2964-2968.
- 190.** a) K. Feichtinger, C. Zapf, H. L. Sings, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3804-3805 ; b) C. H. Hövelmann, J. Streuff, L. Brelot, K. Muniz, *Chem. Commun.* **2008**, 2334-2336.
- 191.** A. Zubia, L. Mendoza, S. Vivanco, E. Aldaba, T. Carrascal, B. Lecea, A. Arrieta, T. Zimmerman, F. Vidal-Vanaclocha, F. P. Cossío, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2903-2907.

- 192.** D. Lucet, S. Sabelle, O. Kostelitz, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583-2591.
- 193.** H. Kotsuki, T. Ohishi, T. Araki, K. Arimura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4869-4870.
- 194.** C.-D. Chang, M. Waki, M. Ahmad, J. Meienhofer, E. O. Lundell, J. D. Haug, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1980**, 15, 59-66.
- 195.** a) R. C. deL. Milton, E. Becker, S. C. F. Milton, J. E. J. Baxter, J. F. Elsworth, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1987**, 30, 431-432 ; b) D. A. Wellings, E. Atherton, *Methods Enzymol.* **1997**, 289, 44-67.
- 196.** S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, M. E. C. Polywka, R. S. Prasad, H. J. Sanganee, *Synlett* **1998**, 519-521.
- 197.** X. Li, Y.-K. Zhang, Y. Liu, S. Zhang, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, L. Liu, W. Bu, W. M. Kazmierski, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, M. Duan, J.-J. Ji, J. P. Cooper, M. D. Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, Z.-J. Ni, W. Zou, J. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7493-7497.
- 198.** J. Rancourt, D. R. Cameron, V. Gorys, D. Lamarre, M. Poirier, D. Thibeault, M. Llinàs-Brunet, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2511-2522.
- 199.** a) K. Burgess, K.-K. Ho, B. M. Pettitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 799-800 ; b) K. Burgess, K.-K. Ho, B. M. Pettitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 54-65 ; c) K. Burgess, K.-K. Ho, B. Pal, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3808-3819.
- 200.** J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5964-5965
- 201.** C. Böhm, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955-2965.
- 202.** A. de Meijere, V. Bagutski, F. Zeuner, U. K. Fischer, V. Rheinberger, N. Moszner, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3669-3678.
- 203.** a) J. J. Feld, J. H. Hoofnagle, *Nature* **2005**, 436, 967-972 ; b) J. Fellay, A. J. Thomson, D. Ge, C. E. Gumbs, T. J. Urban, K. V. Shianna, L. D. Little, P. Qiu, A. H. Bertelsen, M. Watson, *Nature* **2010**, 464, 405-408.
- 204.** a) J.-M. Pawlotsky, *Medecine/Sciences* **2002**, 18, 303-314 ; b) A. M. Di Bisceglie, J. McHutchison, C. M. Rice, *Hepatology* **2002**, 35, 224-231.
- 205.** A. Takamizawa, C. Mori, I. Fuke, S. Manabe, S. Murakami, J. Fujita, E. Onishi, T. Andoh, I. Yoshida, H. Okayama, *J. Virol.* **1991**, 65, 1105-1113.
- 206.** a) A. Grakoui, D. W. McCourt, C. Wychowski, S. M. Feinstone, C. M. Rice, *J. Virol.* **1993**, 67, 2832-2843 ; b) S.-L. Tan, A. Pause, Y. Shi, N. Sonenberg, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, 1, 867-881.
- 207.** a) A. D. Kwong, J. L. Kim, G. Rao, D. Lipovsek, S. A. Raybuck, *Antiviral. Res.* **1998**, 40, 1-18 ; b) K. E. Reed, C. M. Rice, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2000**, 242, 55-84 ; c) R. De Francesco, C. Steinkühler, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2000**, 242, 149-169 ; d) A. Kolykhalov, K. Mihalik, S. M. Feinstone, C. M. Rice, *J. Virol.* **2000**, 74, 2046-2051 ; e) P. L. Beaulieu, M. Llinàs-Brunet, *Curr. Med. Chem.: Anti-Infect. Agents* **2002**, 1, 163-176.
- 208.** a) R. Bartenschlager, L. Ahlborn-Laake, J. Mous, H. Jacobsen, *J. Virol.* **1993**, 67, 3835-3844 ; b) L. Tomei, C. Failla, E. Santolini, R. De Francesco, N. La Monica, *J. Virol.* **1993**, 67, 4017-4026.

- 209.** a) J. A. Suzich, J. K. Tamura, F. Palmer-Hill, P. Warrener, A. Grakoui, C. M. Rice, S. M. Feinstone, M. S. Collett, *J. Virol.* **1993**, *67*, 6152-6158 ; b) C. L. Tai, W.-K. Chi, D.-S. Chen, L.-H. Hwang, *J. Virol.* **1996**, *70*, 8477-8484 ; c) F. Preugschat, D. R. Averett, B. E. Clarke, D. J. T. Porter, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 24449-24457.
- 210.** B. D. Lindenbach, C. M. Rice, *Nature* **2005**, *436*, 933-938.
- 211.** B. Wölk, D. Sansonno, H.-G. Kräusslich, F. Dammacco, C. M. Rice, H. E. Blum, D. Moradpour, *J. Virol.* **2000**, *74*, 2293-2304.
- 212.** a) R. A. Love, H. E. Parge, J. A. Wickersham, Z. Hostomsky, N. Habuka, E. W. Moomaw, T. Adachi, Z. Hostomska, *Cell* **1996**, *87*, 331-342 ; b) J. L. Kim, K. A. Morgenstern, C. Lin, T. Fox, M. D. Dwyer, J. A. Landro, S. P. Chambers, W. Markland, C. A. Lepre, E. T. O'Malley, S. L. Harbeson, C. M. Rice, M. A. Murcko, P. R. Caron, J. A. Thomson, *Cell*, **1996**, *87*, 343-355 ; c) J. L. Kim, K. A. Morgenstern, J. P. Griffith, M. D. Dwyer, J. A. Thomson, M. A. Murcko, C. Lin, P. R. Caron, *Structure* **1998**, *6*, 89-100 ; d) N. Yao, P. Reichert, S. S. Taremi, W. W. Prosis, P. C. Weber, *Structure*, **1999**, *7*, 1353-1363.
- 213.** J.-M. Pawlotsky, S. Chevaliez, J. G. McHutchison, *Gastroenterology* **2007**, *132*, 1979-1998.
- 214.** a) C. Lin, A. D. Kwong, R. B. Perni, *Infect. Disord.: Drug Targets* **2006**, *6*, 3-16 ; b) R. B. Perni, S. J. Almquist, R. A. Byrn, G. Chandorkar, P. R. Chaturvedi, L. F. Courtney, C. J. Decker, K. Dinehart, C. A. Gates, S. L. Harbeson, A. Heiser, G. Kalkeri, E. Kolaczowski, K. Lin, Y.-P. Luong, B. G. Rao, W. P. Taylor, J. A. Thomson, R. D. Tung, Y. Wei, A. D. Kwong, C. Lin, *Antimicrob. Agents & Chemother.* **2006**, *50*, 899-909 ; c) A. D. Kwong, R. S. Kauffman, P. Hurter, P. Mueller, *Nature Biotechnol.* **2011**, *29*, 993-1003 ; d) I. M. Jacobson, J. G. McHutchison, G. Dusheiko, A. M. Di Bisceglie, K. R. Reddy, N. H. Bzowej, P. Marcellin, A. J. Muir, P. Ferenci, R. Flisiak, J. George, M. Rizzetto, D. Shouval, R. Sola, R. A. Terg, E. M. Yoshida, N. Adda, L. Bengtsson, A. J. Sankoh, T. L. Kieffer, S. George, R. S. Kauffman, S. Zeuzem, *New Engl. Med. Chem.* **2011**, *364*, 2405-2416.
- 215.** a) B. A. Malcolm, R. Liu, F. Lahser, S. Agrawal, B. Belanger, N. Butkiewicz, R. Chase, F. Gheyas, A. Hart, D. Hesk, P. Ingravallo, C. Jiang, R. Kong, J. Lu, J. Pichardo, A. Prongay, A. Skelton, X. Tong, S. Venkatraman, E. Xia, V. Girijavallabhan, F. Njoroge, *Antimicrob. Agents & Chemother.* **2006**, *50*, 1013-1020 ; b) S. Venkatraman, S. L. Bogen, A. Arasappan, F. Bennett, K. Chen, E. Jao, Y.-T. Liu, R. Lovey, S. Hendrata, Y. Huang, W. Pan, T. Parekh, P. Pinto, V. Popov, R. Pike, S. Ruan, B. Santhanam, B. Vibulbhan, W. Wu, W. Yang, J. Kong, X. Liang, J. Wong, R. Liu, N. Butkiewicz, R. Chase, A. Hart, S. Agrawal, P. Ingravallo, J. Pichardo, R. Kong, B. Baroudy, B. Malcolm, Z. Guo, A. Prongay, V. Madison, L. Broske, X. Cui, K.-C. Cheng, Y. Hsieh, J.-M. Brisson, D. Prelusky, W. Korfmacher, R. White, S. Bogdanowich-Knipp, A. Pavlovsky, P. Bradley, A. K. Saksena, A. Ganguly, J. Piwinski, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6074-6086 ; c) A. J. Prongay, Z. Guo, N. Yao, J. Pichardo, T. Fischmann, C. Strickland, J. Jr. Myers, P. C. Weber, B. M. Beyer, R. Ingram, Z. Hong, W. W. Prosis, L. Ramanathan, S. S. Taremi, T. Yarosh-Tomaine, R. Zhang, M. Senior, R.-S. Yang, B. Malcolm, A. Arasappan, F. Bennett, S. L. Bogen, K. Chen, E. Jao, Y.-T. Liu, R. G. Lovey, A. K. Saksena, S. Venkatraman, V. Girijavallabhan, F. G. Njoroge, V. Madison, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2310-2318 ; d) F. Poordad, J. McCone, B. R. Bacon, S. Bruno, M. P. Manns, M. S. Sulkowski, I. M. Jackson, K. R. Reddy, Z. D. Goodman, N. Boparai, M. J. DiNubile, V. Sniukiene, C. A. Brass, J. K. Albrecht, J.-P. Bronowicki, *New Engl. J. Med.* **2011**, *364*, 1195-1206 ; e) S. Venkatraman, *Trends Pharmacol. Sci.* **2012**, *33*, 289-294.
- 216.** Pour une revue sur les inhibiteurs de la famille des peptides linéaires, cf. : C. P. Gordon, P. A. Keller, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1-20
- 217.** M. Llinàs-Brunet, M. Bailey, G. Fazal, S. Goulet, T. Halmos, S. Laplante, R. Maurice, M. Poirier, M.-A. Poupart, D. Thibeault, D. Wernic, D. Lamarre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1713-1718.

- 218.** a) M. Llinàs-Brunet, M. Bailey, R. Déziel, G. Fazal, V. Gorys, S. Goulet, T. Halmos, R. Maurice, M. Poirier, M.-A. Poupart, J. Rancourt, D. Thibeault, D. Wernic, D. Lamarre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2719-2724 ; b) M. Llinàs-Brunet, M. Bailey, G. Fazal, E. Ghio, V. Gorys, S. Goulet, T. Halmos, R. Maurice, M. Poirier, M.-A. Poupart, J. Rancourt, D. Thibeault, D. Wernic, D. Lamarre, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2267-2270 ; c) M.-A. Poupart, D. R. Cameron, C. Chabot, E. Ghio, N. Goudreau, S. Goulet, M. Poirier, Y. S. Tsantrizos, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4743-4751 ; d) N. Goudreau, D. R. Cameron, P. Bonneau, V. Gorys, C. Plouffe, M. Poirier, D. Lamarre, M. Llinàs-Brunet, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 123-132 ; e) S. R. LaPlante, D. R. Cameron, N. Aubry, S. Lefebvre, G. Kukolj, R. Maurice, D. Thibeault, D. Lamarre, M. Llinàs-Brunet, *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 18618-18624 ; f) S. R. LaPlante, N. Aubry, P. R. Bonneau, G. Kukolj, D. Lamarre, S. Lefebvre, H. Li, M. Llinàs-Brunet, C. Plouffe, D. R. Cameron, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2271-2274 ; g) D. O. Cicero, G. Barbato, U. Koch, P. Ingallinella, E. Bianchi, M. C. Nardi, C. Steinkühler, R. Cortese, V. Matassa, R. De Francesco, A. Pessi, R. Bazzo, *J. Mol. Biol.* **1999**, *289*, 385-396.
- 219.** P.-O. Johansson, M. Bäck, I. Kvarnström, K. Jansson, L. Vrang, E. Hamelink, A. Hallberg, A. Rosenquist, B. Samuelsson, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5136-5151.
- 220.** Y. S. Tsantrizos, G. Bolger, P. Bonneau, D. R. Cameron, N. Goudreau, G. Kukolj, S. R. LaPlante, M. Llinàs-Brunet, H. Nar, D. Lamarre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1355-1360.
- 221.** S. R. LaPlante, N. Aubry, R. Déziel, F. Ni, P. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12530-12535.
- 222.** a) D. Lamarre, P. C. Anderson, M. Bailey, P. Beaulieu, G. Bolger, P. Bonneau, M. Bös, D. R. Cameron, M. Cartier, M. G. Cordingley, A.-M. Faucher, N. Goudreau, S. H. Kawai, G. Kukolj, L. Lagacé, S. R. LaPlante, H. Narjes, M.-A. Poupart, J. Rancourt, R. E. Sentjens, R. St George, B. Simoneau, G. Steinmann, D. Thibeault, Y. S. Tsantrizos, S. M. Weldon, C.-L. Yong, M. Llinàs-Brunet, *Nature* **2003**, *426*, 186-189 ; b) M. Llinàs-Brunet, M. D. Bailey, G. Bolger, C. Brochu, A.-M. Faucher, J.-M. Ferland, M. Garneau, E. Ghio, V. Gorys, C. Grand-Maitre, T. Halmos, N. Lapeyre-Paquette, F. Liard, M. Poirier, M. Rhéaume, Y. S. Tsantrizos, D. Lamarre, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1605-1608 ; c) A.-M. Faucher, M. D. Bailey, P. L. Beaulieu, C. Brochu, J.-S. Duceppe, J.-M. Ferland, E. Ghio, V. Gorys, T. Halmos, S. H. Kawai, M. Poirier, B. Simoneau, Y. S. Tsantrizos, M. Llinàs-Brunet, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901-2904.
- 223.** H. Hinrichsen, Y. Benhamou, H. Wedemeyer, M. Reiser, R. E. Sentjens, J. L. Calleja, X. Forns, A. Erhardt, J. Crönlein, R. L. Chaves, C.-L. Yong, G. Nehmiz, G. G. Steinmann, *Gastroenterology* **2004**, *127*, 1347-1355.
- 224.** a) M. Bäck, P.-O. Johansson, F. Wangsell, F. Thorstensson, I. Kvarnström, S. Ayesa, H. Wähling, M. Pelcman, K. Jansson, S. Lindström, H. Wallberg, B. Classon, C. Rydergard, L. Vrang, E. Hamelink, A. Hallberg, A. Rosenquist, B. Samuelsson, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7184-7202 ; b) P. Raboisson, H. de Kock, A. Rosenquist, M. Nilsson, L. Salvador-Oden, T.-I. Lin, N. Roue, V. Ivanov, H. Wähling, K. Wickström, E. Hamelink, M. Edlund, L. Vrang, S. Vendeville, W. Van de Vreken, D. McGowan, A. Tahri, L. Hu, C. Boutton, O. Lenz, F. Delouvroy, G. Pille, D. Surleraux, P. Wigerinck, B. Samuelsson, K. Simmen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4853-4858 ; c) P. Raboisson, T.-I. Lin, H. de Kock, S. Vendeville, W. Van de Vreken, D. McGowan, A. Tahri, L. Hu, O. Lenz, F. Delouvroy, D. Surleraux, P. Wigerinck, M. Nilsson, A. Rosenquist, B. Samuelsson, K. Simmen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5095-5100 ; d) S. Vendeville, M. Nilsson, H. de Kock, T.-I. Lin, D. Antonov, B. Classon, S. Ayesa, V. Ivanov, P.-O. Johansson, P. Kahnberg, A. Eneroth, K. Wikstrom, L. Vrang, M. Edlund, S. Lindström, W. Van de Vreken, D. McGowan, A. Tahri, L. Hu, O. Lenz, F. Delouvroy, M. Van Dooren, N. Kindermans, D. Surleraux, P. Wigerinck, A. Rosenquist, B. Samuelsson, K. Simmen, P. Raboisson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6189-6193 ; e) T.-I. Lin, O. Lenz, G. Fanning, T. Verbinen, F. Delouvroy, A. Scholliers, K. Vermeiren, A. Rosenquist, M. Edlund, B. Samuelsson, L. Vrang, H. de Kock, P. Wigerinck,

P. Raboisson, K. Simmen, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1377-1385 ; f) M. Nilsson, A. K. Belfrage, S. Lindström, H. Wähling, C. Lindquist, S. Ayesa, P. Kahnberg, M. Pelcman, K. Benkestock, T. Agback, L. Vrang, Y. Terelius, K. Wikström, E. Hamelink, C. Rydergard, M. Edlund, A. Eneroth, P. Raboisson, T.-I Lin, H. de Kock, P. Wigerinck, K. Simmen, B. Samuelsson, A. Rosenquist, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4004-4011.

225. Autres exemples de l'utilisation d'un acylsulfonamide comme isostère d'un acide carboxylique pour la recherche d'inhibiteurs de la protéase NS3/4A : a) A. Johansson, A. Poliakov, E. Akerblom, K. Wiklund, G. Lindeberg, S. Winiwarter, U. H. Danielson, B. Samuelsson, A. Hallberg, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2551-2568 ; b) R. Rönn, Y. A. Sabnis, T. Gossas, E. Akerblom, U. H. Danielson, A. Hallberg, A. Johansson, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 544-559 ; c) P. Ortqvist, S. D. Peterson, E. Akerblom, T. Gossas, Y. A. Sabnis, R. Fransson, G. Lindeberg, U. H. Danielson, A. Karlén, A. Sandström, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1448-1474.

226. M. D. Cummings, J. Lindberg, T.-I Lin, H. de Kock, O. Lenz, E. Lilja, S. Felländer, V. Baraznenok, S. Nyström, M. Nilsson, L. Vrang, M. Edlund, A. Rosenquist, B. Samuelsson, P. Raboisson, K. Simmen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1652-1655.

227. N. J. Liverton, M. K. Holloway, J. A. McCauley, M. T. Rudd, J. W. Butcher, S. S. Carroll, J. DiMuzio, C. Fandozzi, K. F. Gilbert, S.-S. Mao, C. J. McIntyre, K. T. Nguyen, J. J. Romano, M. Stahlhut, B.-L. Wan, D. B. Olsen, J. P. Vacca, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4607-4609.

228. a) N. J. Liverton, S. S. Carroll, J. DiMuzio, C. Fandozzi, D. J. Graham, D. J. Hazuda, M. K. Holloway, S. W. Ludmerer, J. A. McCauley, C. J. McIntyre, D. B. Olsen, M. T. Rudd, M. Stahlhut, J. P. Vacca, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 305-311 ; b) J. A. McCauley, C. J. McIntyre, M. T. Rudd, K. T. Nguyen, J. J. Romano, J. W. Butcher, K. F. Gilbert, K. J. Bush, M. K. Holloway, J. Swestock, B.-L. Wan, S. S. Carroll, J. M. DiMuzio, D. J. Graham, S. W. Ludmerer, S.-S. Mao, M. W. Stahlhut, C. M. Fandozzi, N. Trainor, D. B. Olsen, J. P. Vacca, N. J. Liverton, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2443-2463 ; c) Z. J. Song, D. M. Tellers, M. Journet, J. F. Kuethe, D. Lieberman, G. Humphrey, F. Zhang, Z. Peng, M. S. Waters, D. Zewge, A. Nolting, D. Zhao, R. A. Reamer, P. G. Dormer, K. M. Belyk, I. W. Davies, P. N. Devine, D. M. Tschaen, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7804-7815 ; d) J. Kong, C.-Y. Chen, J. Balsells-Padros, Y. Cao, R. F. Dunn, S. J. Dolman, J. Janey, H. Li, M. J. Zacuto, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3820-3828.

229. a) P. W. White, M. Llinàs-Brunet, M. Amad, R. C. Bethell, G. Bolger, M. G. Cordingley, J. Duan, M. Garneau, L. Lagacé, D. Thibeault, G. Kukolj, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 4611-4618 ; b) B. Moreau, J. A. O'Meara, J. Bordeleau, M. Garneau, C. Godbout, V. Gorys, M. Leblanc, E. Villemure, P. W. White, M. Llinàs-Brunet, *J. Med. Chem.* **2013**, ASAP.

230. a) S. D. Seiwert, S. W. Andrews, Y. Jiang, V. Serebryany, H. Tan, K. Kossen, P. T. Ravi Rajagopalan, S. Misialek, S. K. Stevens, A. Stoycheva, J. Hong, S. R. Lim, X. Qin, R. Rieger, K. R. Condroski, H. Zhang, M. G. Do, C. Lemieux, G. P. Hingorani, D. P. Hartley, J. A. Josey, L. Pan, L. Beigelman, L. M. Blatt, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 4432-4441 ; b) Y. Jiang, S. W. Andrews, K. R. Condroski, B. Buckman, V. Serebryany, S. Wenglowisky, A. L. Kennedy, M. R. Madduru, B. Wang, M. Lyon, G. A. Doherty, B. T. Woodard, C. Lemieux, M. G. Do, H. Zhang, J. Ballard, G. Vigers, B. J. Brandhuber, P. Stengel, J. A. Josey, L. Beigelman, L. Blatt, S. D. Seiwert, *J. Med. Chem.* **2013**, ASAP.

231. a) X. Li, Y.-K. Zhang, Y. Liu, S. Zhang, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, L. Liu, W. Bu, W. M. Kazmierski, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, M. Duan, J.-J. Ji, J. P. Cooper, M. D. Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, Z.-J. Ni, W. Zou, J. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7493-7497 ; b) X. Li, S. Zhang, Y.-K. Zhang, Y. Liu, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, W. Bu, L. Liu, W. M. Kazmierski, M. Duan, R. M. Grimes, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, J.-J. Li, J. P. Cooper, M. D.

- Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, Z.-J. Ni, W. Zou, J. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2048-2054 ; c) W. M. Kazmierski, R. Hamatake, M. Duan, L. L. Wright, G. K. Smith, R. L. Jarvest, J.-J. Ji, J. P. Cooper, M. D. Tallant, R. M. Crosby, K. Creech, A. Wang, X. Li, S. Zhang, Y.-K. Zhang, Y. Liu, C. Z. Ding, Y. Zhou, J. J. Plattner, S. J. Baker, W. Bu, L. Liu, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3021-3026.
- 232.** S. G. M. Stokbroekx, C. Leys, K. A. Swinney, S. Wuyts, A. Horvath, **2008**, *PCT Int. Appl.*, WO 2008/092954 A2.
- 233.** D. Grée, L. Vallerie, R. Grée, L. Toupet, I. Washington, J.-P. Pelicier, M. Villacampa, J. M. Pérez, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2374-2381.
- 234.** S. Forli, M. Botta, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 1481-1492.
- 235.** a) P. Wipf, J. Xiao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 103-106 ; b) P. Wipf, J. Xiao, S. J. Geib, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1605-1613.
- 236.** a) P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5122-5123 ; b) P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 761-768.
- 237.** Pour une revue sur l'auxiliaire chiral d'Ellman, cf. M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740.
- 238.** a) C. Pierry, L. Zoute, P. Jubault, E. Pfund, T. Lequeux, D. Cahard, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 264-266 ; b) C. Pierry, D. Cahard, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2378-2386 ; c) G. Dutheil, C. Pierry, E. Villiers, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1320-1325.
- 239.** D. A. Pflum, D. Krishnamurthy, Z. Han, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 923-926.
- 240.** N. Plobeck, D. Powell, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 303-310.
- 241.** a) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 603-606 ; b) R. Almansa, D. Guijarro, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2484-2491.
- 242.** J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, *24*, 4266-4268







ANNEXES

Docteur-Ingénieur en Chimie Organique Fine

FORMATION

- 2010-2013 **DOCTORAT EN CHIMIE ORGANIQUE**
COBRA, Labex SynOrg, UMR 6014, INSA de Rouen, Mont Saint-Aignan (76)
- 2009-2010 **MASTER 2 RECHERCHE** « Ingénierie Biomoléculaire » - Mention Bien
Université Montpellier II (34)
- 2006-2010 **CYCLE INGENIEUR** spécialité Chimie Organique Fine
École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier (34)
- 2004-2006 **CYCLE PREPARATOIRE INTEGRE**
École Nationale Supérieure de Chimie de Rennes (35)

EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

- 2010-2013 **DOCTORAT EN CHIMIE ORGANIQUE**
 « Les Cyclopropanes Monofluorés : Nouvelle Architecture pour la Conception de Peptidomimétiques »
Sous la direction du Pr Philippe Jubault - Mécénat d'entreprise avec Janssen-Cilag
COBRA, Labex SynOrg, UMR 6014, INSA de Rouen, Mont Saint-Aignan (76)
- 2010-2013 Enseignante contractuelle - Travaux pratiques de chimie générale (192h)
INSA, Rouen (76)
- 2010 **PROJET DE FIN D'ETUDES (5 MOIS)**
 « Optimisation de la voie de synthèse d'un vaccin commercialisé par Sanofi Pasteur »
Sous la direction du Dr. Joseph Paladino
Sanofi, Centre de Développement des Procédés, Neuville-Sur-Saône (69)
- 2009 **ANNEE CESURE, 2^{EME} PARTIE (6 MOIS)**
 « Synthèse de molécules à visée fongicide – Projet de recherche sur les oomycètes »
Bayer CropScience, Centre de Recherche de la Dargoire, Lyon (69)
- 2008 **ANNEE CESURE, 1^{ERE} PARTIE (7 MOIS)**
 « Synthèse de molécules à visée thérapeutique »
ChemOvation, Horsham – West Sussex (United Kingdom)
- 2007 **STAGE TECHNICIEN (2 MOIS)**
 « Analyses journalières des rejets aqueux de la plate-forme chimique du Pont de Claix »
Rhodia, Le Pont de Claix (38)
- 2006 **STAGE OUVRIER (1 MOIS)**
 « Synthèse à façon de peptides sur support solide »
Laboratoire des Amino-acides, Protéines et Peptides, UMR 5810, Montpellier (34)

COMPETENCES PROFESSIONNELLES

- Chimie**
- Synthèse organique (multi-étapes et multi-grammes), Optimisation de voies de synthèse, Développement de nouvelles méthodologies, Synthèse asymétrique
 - Synthèse peptidique en solution ou sur support solide, Chimie du Fluor, Peptidomimétiques
 - Purification (distillation, recristallisation, chromatographie manuelle ou automatisée, HPLC préparative)
 - Caractérisation de produits (RMN ^1H , ^{13}C et ^{19}F , spectrométrie de masse, HPLC, GC, IR)
- Informatique**
- LOGICIELS : Microsoft Office, ChemBioOffice, ACD Labs
 - BASES DE DONNEES : SciFinder, Reaxys
 - RMN : Topspin, WinNMR
- Langues**
- ANGLAIS : courant – TOEIC (975 pts)
 - ESPAGNOL : niveau scolaire

COMMUNICATIONS ET PUBLICATIONS

COMMUNICATIONS ORALES

« *Synthesis of new fluorinated cyclopropyl compounds* »

Group Meeting Janssen, Val de Reuil (27), Beerse (Belgique) et Toledo (Espagne)

« *Synthesis of fluorinated cyclopropyl amino acid analogues* »

Journée de l'École Doctorale Normande de Chimie, 2012, Rouen (76)

« *Fluorinated cyclopropanes: a new scaffold for the design of peptidomimetics* »

Journées de Chimie Organique, 2013, Palaiseau (92)

PUBLICATIONS

« *Synthesis of Fluorinated Cyclopropyl Amino Acid Analogues: Towards the Synthesis of Original Fluorinated Peptidomimetics* »

G. Milanole, S. Couve-Bonnaire, J.-F. Bonfanti, P. Jubault, X. Pannecoucke
J. Org. Chem. **2013**, 78, 212-223 (Featured Article)

« *Syntheses and Applications of Monofluorinated Cyclopropanes* »

E. David, G. Milanole, P. Ivashkin, S. Couve-Bonnaire, P. Jubault, X. Pannecoucke
Chem. Eur. J. **2012**, 18, 14904-14917

DIVERS

Trésorière de l'Association des Doctorants de l'IRCOF (ADIRCOF)

CENTRES D'INTERETS : Athlétisme, Natation et Fitness - Pâtisserie – Lecture

Références

Pr. Philippe Jubault

COBRA, UMR 6014, INSA de Rouen
 1 rue Tesnière
 76131 Mont Saint-Aignan Cedex
 philippe.jubault@insa-rouen.fr
 02 35 52 24 26

Pr. Xavier Pannecoucke

COBRA, UMR 6014, INSA de Rouen
 1 rue Tesnière
 76131 Mont Saint-Aignan Cedex
 xavier.pannecoucke@insa-rouen.fr
 02 35 52 29 20

Dr. Joseph Paladino

Sanofi Pasteur
 31-33 quai Armand Barbès
 F-69583 Neuville-Sur-Saône Cedex
 joseph.paladino@sanofipasteur.com
 04 37 65 64 68

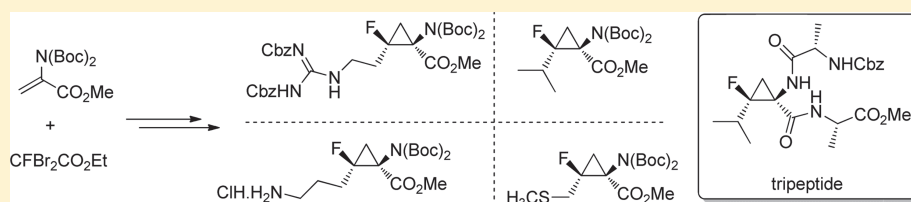
Synthesis of Fluorinated Cyclopropyl Amino Acid Analogues: Toward the Synthesis of Original Fluorinated Peptidomimetics.

Gaëlle Milanole,[†] Samuel Couve-Bonnaire,[†] Jean-François Bonfanti,[‡] Philippe Jubault,^{*,†} and Xavier Pannecoucke[†]

[†]INSA de Rouen, UMR 6014 & FR 3038, COBRA Université de Rouen, 1 rue Tesnière, 76131 Mont-Saint-Aignan Cedex, France

[‡]Janssen Research & Development, Medicinal Chemistry Infectious Diseases, Centre de Recherche Janssen Cilag, Campus de Maigremont, BP 615, 27106 Val de Reuil Cedex, France

Supporting Information



ABSTRACT: A straightforward, easy, and practical access to various amino acid analogues (methionine, leucine, lysine, and arginine) from a unique fluorinated cyclopropane scaffold is described. Moreover, the synthesis, for the first time, of one tripeptide incorporating a fluorinated cyclopropane amino acid (FCAA) analogue is reported.

INTRODUCTION

Of the numerous emerging fields in organic chemistry, the synthesis of organofluorine compounds has attracted great interest in recent years due to the anomalous physical properties of the fluorine atom as well as restricted synthetic access to these compounds.¹ Indeed, the introduction of one or several fluorine atoms on a compound alters its chemical, physical, and biochemical properties such as solubility, lipophilicity, conformation, metabolic stability, and even intrinsic structure.² From a more fundamental point of view, the extraordinary potential of hydrogen or oxygen substitution by fluorine, to modify and/or increase in some cases the pharmacological (in particular metabolic stability) properties of organic molecules, led to the development of original and innovative programs dedicated to new synthetic strategies toward fluorinated biomolecules. In addition to the fluorine atom, the cyclopropane ring has several relevant properties and is present in many natural products and biological molecules.³ The cyclopropane has a unique structural feature and can be used to constrain the skeleton of a molecule, having an impact in molecule's properties.

Combining the remarkable properties of the fluorine atom to the structural constraint provided by the cyclopropane seemed very useful to lead to fluorinated cyclopropanes as new powerful scaffolds which could be of great interest for many applications in the agrochemical or pharmaceutical domains.⁴

Among this general family, fluorinated cyclopropanes bearing an amino acid moiety can be considered as highly valuable precursors for the synthesis of fluorinated constrained amino acids. This type of amino acid analogues may be incorporated in peptide analogues to imply new highly localized features that may be used in structural and biological studies of bioactive

compounds.⁵ For example, fluorinated amino acids (trifluoroleucine and trifluoromethionine, in particular) have recently emerged as valuable building blocks for designing hyperstable proteins folds as well as directing highly specific protein–protein interactions.⁶ Moreover, the design of small rigid molecules, such as cyclopropane peptidomimetics, that replicate the essential features of oligopeptide secondary structure is a central goal in efforts to identify peptide-like ligands having high affinity for biological targets.⁷ The incorporation of cyclopropyl amino acids has already been reported in the literature showing interesting results in terms of biological activity and conformational induction.^{7b,d,l,m} To our knowledge, the synthesis of peptidomimetics incorporating within their structure a fluorinated cyclopropyl amino acid analogue has never been reported in the literature. Herein, we report our recent success in tackling this very interesting issue by using a straightforward strategy from a unique fluorinated cyclopropane scaffold (\pm)-1. This latter allowed the synthesis of methionine, leucine, arginine, and lysine analogues which could be further used in peptide synthesis.

RESULTS AND DISCUSSION

In the past decades, many syntheses of highly valuable fluorinated scaffolds from commercially available ethyl dibromofluoroacetate have been developed.⁸ Among them, we recently reported a general one-step synthesis of highly functionalized monofluorinated cyclopropanes from electron-deficient alkenes.^{9a} Other alternative approaches toward the synthesis of such fluorinated cyclopropanes have been reported. Interestingly, our

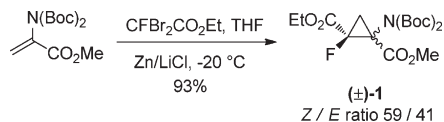
Received: October 16, 2012

Published: December 10, 2012



method was successfully applied to the synthesis of the fluorinated amino acid (\pm)-1 on a 0.1 mol scale (30 g of Michael acceptor) with 93% yield (Scheme 1).

Scheme 1. Cyclopropanation Process Using Zn/LiCl Combination

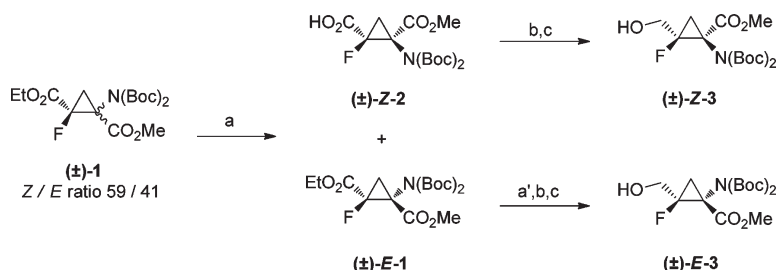


Remarkably, the cyclopropane diester (\pm)-1 can be diastereoselectively saponified using lithium hydroxide at 0 °C,^{8b,10} thus giving after acid–basic extraction the corresponding *Z* isomer of carboxylic acid (\pm)-2 and the *E* isomer of diester 1 as highly enriched diastereoisomers. Then, diester (\pm)-E-1 can be saponified regioselectively using lithium hydroxide at room temperature leading to (\pm)-E-2 in 86% yield. In order to build efficiently the lateral chain of the four envisioned amino acid mimics (methionine, leucine, lysine and arginine), the two isomeric alcohols (\pm)-E-3 and (\pm)-Z-3 were synthesized using mixed anhydride formation and subsequent reduction strategy from corresponding substrates (\pm)-2 (Scheme 2).

From these two (\pm)-Z-3 and (\pm)-E-3 building blocks, we investigated the synthesis of both isomers of methionine as outlined in Scheme 3. For that purpose, reaction of (\pm)-Z-3 alcohol and thioacetic acid in the presence of triphenylphosphine and diisopropyl azodicarboxylate led to the corresponding thioacetate (\pm)-Z-4 via a Mitsunobu reaction in 83% yield. Subsequent deprotection and in situ methylation afforded the expected (\pm)-Z-5 analogue of methionine.¹¹ A similar strategy was further applied to (\pm)-E-3 leading in a more moderate overall yield to the corresponding (\pm)-E-5 isomer. For this first amino acid analogue, both isomers of fully protected methionine analogue (\pm)-Z-5 and (\pm)-E-5 were obtained, respectively, in 32% and 19% overall yield from (\pm)-1.

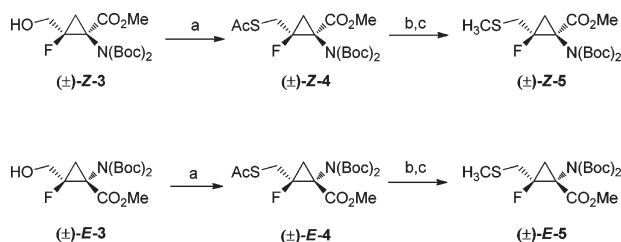
The next goal was to achieve the synthesis of leucine analogue bearing an isopropyl group on the lateral chain. The following sequence was carried out (Scheme 4). Oxidation of primary alcohol (\pm)-Z-3 with IBX in refluxing ethyl acetate afforded the corresponding aldehyde (\pm)-Z-6 in quantitative yield.¹² Treatment with methylmagnesium bromide at low temperature,¹³ followed by subsequent oxidation of the corresponding secondary alcohol with IBX, led to the corresponding ketone (\pm)-Z-7 in 55% yield over two steps. Formation of the double bond via a Wittig reaction was achieved using triphenylmethylphosphonium bromide to give alkene (\pm)-Z-8 in 79% yield.

Scheme 2. Preparation of Racemic Alcohols (\pm)-Z-3 and (\pm)-E-3^a



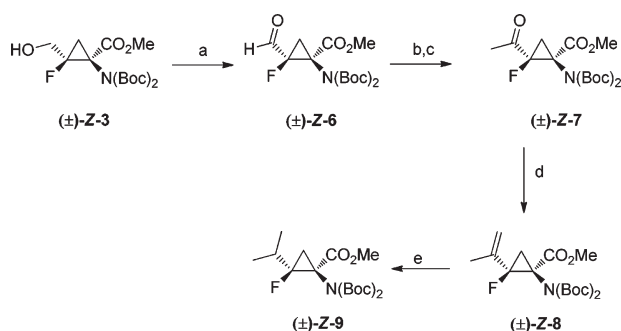
^aReagents and conditions: (a) 1 M LiOH, THF/water (10:1), 0 °C, 1 h, 85%; (a') 1 M LiOH, THF/water (5:2), rt, overnight, 86%; (b) ethyl chloroformate, Et₃N, THF, 10–0 °C, 45 min; (c) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 1 h, 68% in two steps for (\pm)-Z-3, 60% in two steps for (\pm)-E-3.

Scheme 3. Synthesis of Racemic Analogues of Methionine (\pm)-Z-5 and (\pm)-E-5^a



^aReagents and conditions: (a) thioacetic acid, DIAD, Ph₃P, THF, 0 °C to rt, 2 h, ((\pm)-Z-4: 83%, (\pm)-E-4: 66%); (b) NaOMe, MeOH, 0 °C, 30 min; (c) CH₃I, 0 °C to rt, 90 min, ((\pm)-Z-5: 74%, (\pm)-E-5: 61%).

Scheme 4. Synthesis of racemic Analogue of Leucine (\pm)-Z-9^a



^aReagents and conditions: (a) 2-iodoxybenzoic acid, EtOAc, reflux, 5 h, 99%; (b) CH₃MgBr, THF, –10 °C, 30 min, 79%; (c) 2-iodoxybenzoic acid, EtOAc, reflux, 9 h, 69%; (d) Ph₃PCH₃Br, KHMDS, Et₂O, 0 °C to RT, 2 h, 79%; (e) H₂, (Ph₃P)₃RhCl, toluene, 20 bar, rt, overnight, 89%.

Finally, hydrogenation of the alkene moiety was achieved using Wilkinson's catalyst¹⁴ under hydrogen pressure leading to the expected target (\pm)-Z-9 (overall yield: 20% from 1). The stereochemistry of this leucine analogue (\pm)-Z-9 was confirmed by X-ray analysis (Figure 1).¹⁵

A slightly modified procedure was applied for the synthesis of (\pm)-E-9 from (\pm)-E-2. Indeed, all attempts to oxidize the secondary alcohol (\pm)-E-3 failed. As an alternative, carboxylic acid (\pm)-E-2 was efficiently converted to the corresponding Weinreb amide which was then treated with methyl lithium at low temperature to generate the expected ketone (\pm)-E-7. The same final steps (Wittig reaction and hydrogenation using Wilkinson's catalyst) were then applied leading to the expected

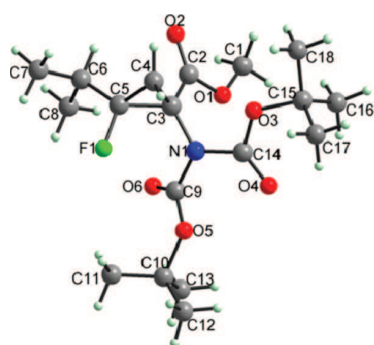
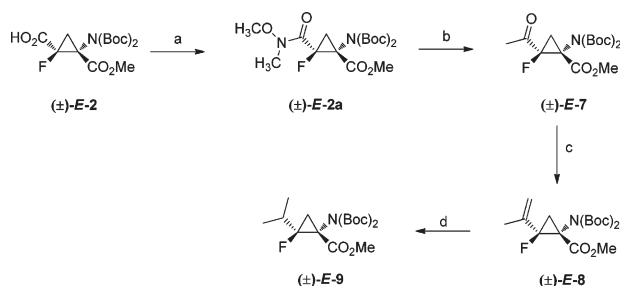


Figure 1. X-ray structure of (1*R*,2*S*)-Z-9.

leucine analogue (±)-E-9 (Scheme 5; overall yield: 14% from (±)-1).

Scheme 5. Synthesis of Racemic Analogue of Leucine (±)-E-9^a

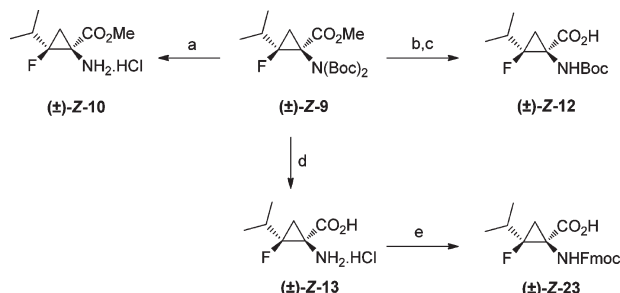


^aReagents and conditions: (a) HBTU, DIEA, DMF, 0 °C, 1 h then MeO(Me)NH₂·HCl, DMF, rt, 16 h, 62%; (b) CH₃Li, −78 °C, 40 min; 57% (c) Ph₃PCH₃Br, KHMDs, Et₂O, 0 °C to rt, 16 h, 65%; (d) H₂, (Ph₃P)₃RhCl, toluene, 20 bar, rt, 15 h, 78%.

To demonstrate the high value of our present synthesis, we envisioned carrying out a selective (ester deprotection or carbamate deprotection) and full deprotection of (±)-Z-9. The *N,N*-(di-*tert*-butoxycarbonyl) protection could be removed very efficiently using HCl 4 M in dioxane leading to hydrochloride salt (±)-Z-10 in quantitative yield. Attempts to selectively saponify the methyl ester function from (±)-Z-9 with lithium hydroxide under reflux did not provide the expected carboxylic derivative. We assumed that this lack of reactivity was probably due to the steric hindrance of the two *N*-*tert*-butoxycarbonyl groups, impeding the saponification process to occur. Thus, as an alternative approach, treatment of fully protected amino acid (±)-Z-9 with ytterbium(III) triflate¹⁶ led to the corresponding mono-*N*-Boc-protected amine compound (±)-Z-11 which can be hydrolyzed with lithium hydroxide to give carboxylic acid (±)-Z-12. Both protecting groups of (±)-Z-9 were removed simultaneously in acidic conditions (CH₃CO₂H/HCl 12 N) under reflux to generate the fully deprotected fluorocyclopropane analogue of leucine (±)-Z-13. Finally, in order to demonstrate the remarkable potency of the fluorinated cyclopropane amino acid analogues for the synthesis of peptidomimetics and its possible application in peptide solid-phase synthesis using Fmoc strategy, (±)-Z-23 was prepared from (±)-Z-9 (Scheme 6).

We then turned our attention toward the synthesis of the lateral chain of lysine which was synthesized efficiently following the procedure depicted in Scheme 7. Indeed, Horner–

Scheme 6. Partial and Complete Deprotection Steps for (±)-Z-9 and Synthesis of *N*-Fmoc (±)-Z-23^a

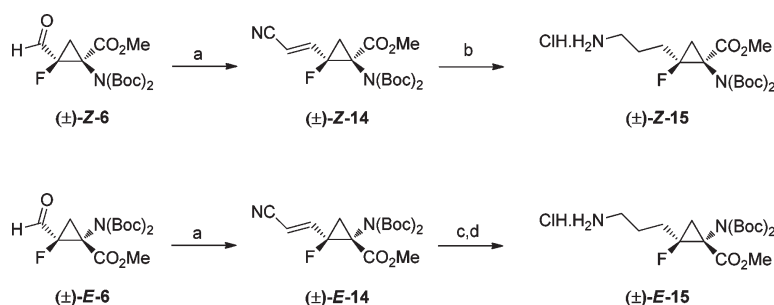


^aReagents and conditions: (a) HCl 4 N in dioxane, MeOH, rt, 4 h, quant; (b) Yb(OTf)₃, CH₃CN, 0 °C to rt, 1 h, 93%; (c) LiOH, MeOH/H₂O, reflux, 4 h, 76%; (d) CH₃CO₂H/HCl 12 N (1:1), reflux, 30 h, 88%; (e) K₂CO₃, Fmoc-OSu, dioxane/water (1/1), 0 °C, 1 h then 40 °C, 3 h, 68%.

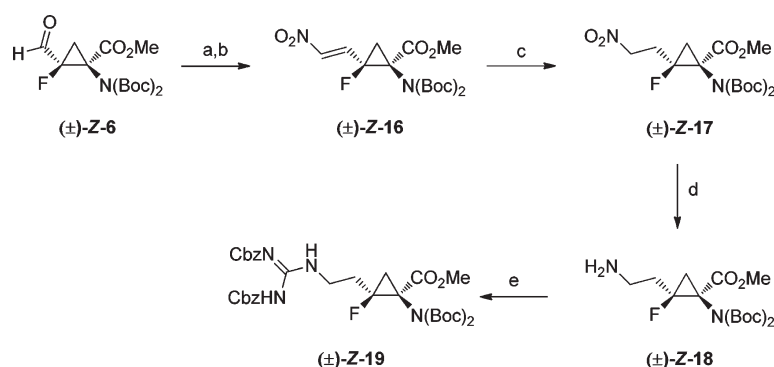
Wadsworth–Emmons reaction of (±)-Z-6 using diethyl cyanomethylphosphonate was performed giving the corresponding α,β-unsaturated nitrile (±)-Z-14 in 70% yield. Catalytic hydrogenation of (±)-Z-14 in the presence of PtO₂ (10 bar H₂) afforded the expected scaffold (±)-Z-15 in high yield (overall yield: 32% from (±)-1).¹⁷ Concerning the *E* analogue, oxidation of the primary alcohol (±)-E-3 with IBX afforded (±)-E-6, and a similar procedure was performed for the first step of the sequence leading to α,β-unsaturated nitrile (±)-E-14 but in a lower yield (36%) probably because of the *cis* relationship between the aldehyde and the dicarbamate functions. However, the direct conversion of (±)-E-14 to (±)-E-15, using previously reported conditions, did not occur properly. For that purpose, a two-step procedure was developed leading to the expected (±)-E-15 in 82% yield (Scheme 7, overall yield: 10% from (±)-1).

Finally, we developed the synthesis of the lateral chain of arginine which was obtained efficiently as described in Scheme 8. Treatment of aldehyde (±)-Z-6 with nitromethane in the presence of catalytic amount of 1,1,3,3-tetramethylguanidine via the Henry reaction, followed by subsequent crotonisation afforded the corresponding α,β-unsaturated compound (±)-Z-16 in 71% yield.¹⁸ The *E* configuration of the alkene bond was assigned from ¹H NMR data. The saturated nitro compound (±)-Z-17 was obtained by reduction of (±)-Z-16 using sodium borohydride and was then converted to the amine (±)-Z-18 by catalytic hydrogenation.¹⁹ Finally, guanidinylation of (±)-Z-20 was achieved in moderate yield using *N,N'*-Di-Cbz-*N''*-trifluoromethane sulfonyl guanidine,²⁰ leading to the expected *Z* *N*-Cbz protected analogue of arginine (±)-Z-19.

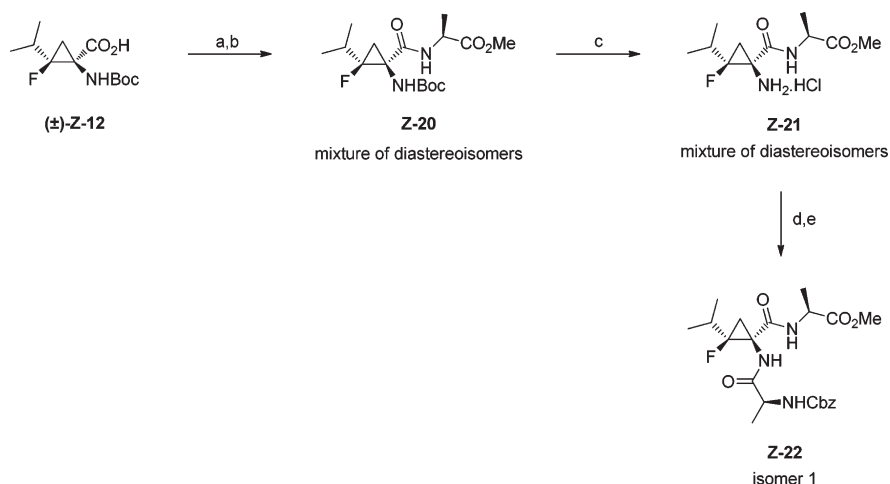
Having in hand these four amino acid analogues, we focused on standard peptide-coupling reactions to generate a tripeptide incorporating one fluorinated cyclopropane ((±)-Z-9) as described in Scheme 9. The leucine analog (±)-Z-9 was treated with ytterbium(III) triflate to remove efficiently one *N*-*tert*-butoxycarbonyl group, allowing the subsequent hydrolysis of the methyl ester. The resulting acid (±)-Z-12 was coupled with the natural amino-acid H-Ala-OMe in the presence of HATU and DIEA to afford the dipeptide Z-20 as a mixture of diastereoisomers.²¹ Subsequent *N*-protecting group removal under standard acidic conditions led to the amine Z-21. The resulting hydrochloride was coupled with *N*-Cbz protected alanine (HATU/NMM) to afford the final fluorinated cyclopropyl tripeptide Z-22 in very good yield (76%).²² These two

Scheme 7. Synthesis of Racemic Analogues (\pm)-Z-15 and (\pm)-E-15 of Lysine^a

^aReagents and conditions: (a) diethyl cyanomethylphosphonate, Et₃N, THF, rt, 16 h, 70% from (\pm)-Z-6, 39% from (\pm)-E-6; (b) H₂, PtO₂, CHCl₃, 10 bar, rt, overnight, 89%. (c) H₂, Pd-C, EtOH, 1 bar, rt, overnight, 94%; (d) H₂, PtO₂, CHCl₃, 20 bar, rt, overnight, 87%.

Scheme 8. Synthesis of Racemic Z-Analogue of Arginine (\pm)-Z-19^a

^aReagents and conditions: (a) nitromethane, 1,1,3,3-tetramethylguanidine, toluene, 0 °C, 1 h; (b) MsCl, Et₃N, 0 °C to rt, 1 h, 71% in two steps; (c) NaBH₄, EtOH, 0 °C to rt, 1 h, 92%; (d) H₂, Pd-C, MeOH, 10 bar, rt, overnight, 86%; (e) *N,N'*-di-Cbz-*N''*-trifluoromethanesulfonyl guanidine, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, overnight, 24%.

Scheme 9. Synthesis of Fluorinated Cyclopropyl Tripeptide Z-22^a

^aReagents and conditions: (a) HATU, DIEA, DMF, 0 °C, 1 h; (b) H-Ala-OMe-HCl, DMAP, DBU, DMF, rt, overnight, 57% in two steps; (c) 4 N HCl in dioxane, MeOH, rt, 4 h, quant; (d) Z-Ala-OH, HATU, NMM, DMF, 0 °C, 1 h; (e) Z-21, DMF, rt, overnight, 76% in two steps.

diastereoisomers can be efficiently purified and separated by supercritical fluid chromatography (SFC).²³

CONCLUSION

In conclusion, from a unique fluorinated cyclopropane scaffold, a straightforward, easy, and practical access to new various amino-

acid analogues (methionine, leucine, lysine and arginine) was reported. The synthesis, for the first time, of one tripeptide incorporating a fluorinated cyclopropane amino-acid analogue was also described. All these new fluorinated scaffolds can be considered as very useful intermediates for the peptidomimetics building. From these analogues, because of the constrained

feature of the cyclopropane moiety and the presence of fluorine atom, modified conformations, physical–chemical properties, and/or biological activity can be expected compared to the native peptides. These aspects, as well as the incorporation of these amino acid analogues in more complex structures, are currently underway in our laboratory.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. All reactions were conducted in oven-dried glassware under argon atmosphere. All moisture-sensitive reactants were handled under argon atmosphere. Low temperature experiments were carried out by cooling down the flasks with an acetone bath frozen by dry ice. The flasks were equipped with septum caps. All commercial solvents were distilled prior to use: THF and Et₂O were distilled over sodium/benzophenone under nitrogen atmosphere, CH₂Cl₂ over CaH₂, and toluene over sodium. Analytical thin-layer chromatography was performed on precoated 250 μ m layer thickness silica gel 60 F₂₅₄ plates. Visualization was performed by ultraviolet light and staining with a solution of phosphomolybdic acid. Flash column chromatography was performed using 40–63 μ m or 70–200 μ m silica gel using compressed air or automated equipment with prepacked silica cartridges. ¹H NMR, ¹³C NMR, and ¹⁹F NMR were recorded at 300, 75.4, and 282.5 MHz, respectively, on a 300 MHz spectrometer. The following abbreviations were used to explain the multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet, bs: broad singlet, bm: broad multiplet. *J* was used to indicate coupling constants in hertz (Hz). IR spectra were recorded on a FT-IR spectrometer. Mass spectra were obtained on a quadrupole ion trap instrument equipped with an electrospray ionization (ESI) source. High-resolution electrospray mass spectra (HR-ESI MS) were recorded on a QTOF-MS instrument.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-ethoxycarbonyl-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((±)-1). Lithium chloride (10.6 mg, 0.25 mol, 2.5 equiv) and zinc (16.4 g, 0.25 mol, 2.5 equiv) were placed into a 1 L round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer, dried at 170 °C (10^{−1} mbar) for 60 min, and then flushed with argon. Subsequently, 400 mL of freshly distilled THF, 800 μ L of DMSO, and 1.6 mL of TMSCl were added, and the mixture was stirred vigorously at 50 °C for 15 min. Then, 10 drops of ethyl dibromofluoroacetate were added, the mixture was immediately cooled to −5 °C, and Boc- Δ Ala(*N*-Boc)-OMe (30.1 g, 1 mmol, 1 equiv) previously dissolved in 50 mL of THF under an argon atmosphere was added. Finally, ethyl dibromofluoroacetate (22 mL, 0.16 mol, 1.6 equiv) was added dropwise over 30 min via a syringe pump, and the resulting mixture was stirred for an additional 10 min at −5 to 0 °C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was poured into a mixture of EtOAc (400 mL) and aqueous HCl (0.5 M, 200 mL). Then, the aqueous layer was extracted with EtOAc (100 mL). The combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford (±)-1 as a pale yellow oil (37.7 g, 93%) as a mixture of *Z* and *E* stereoisomers (dr 59:41 by ¹⁹F NMR). Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) *R*_f = 0.51. MS (ESI positive mode): *m/z* 428.20 [M + Na]⁺, 833.20 [2M + Na]⁺. IR (neat): 3445, 1799, 1748, 1371, 1278, 1255, 1159, 1122, 1101, 1027, 855, 785 cm^{−1}. Anal. Calcd for C₁₈H₂₈FNO₈: C, 53.33; H, 6.96; N, 3.45. Found: C, 52.95; H, 6.64; N, 3.71.

Major Isomer ((±)-*Z*-1). ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 4.22 (q, 2H, *J*_{HH} = 7.1 Hz), 3.66 (s, 3H), 2.55 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.0 Hz, *J*_{HF} = 15.9 Hz), 1.84 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.9 Hz, *J*_{HF} = 20.7 Hz), 1.42 (2s, 18H), 1.26 (t, 3H, *J*_{HH} = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 167.7 (*J*_{CF} = 2.6 Hz), 164.1 (*J*_{CF} = 25.7 Hz), 151.1, 151.0, 83.4, 81.2 (*J*_{CF} = 241.8 Hz), 62.3, 52.8, 46.5 (*J*_{CF} = 10.2 Hz), 28.0, 27.9, 26.5 (*J*_{CF} = 8.2 Hz), 13.9. ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −185.5 (dd, *J*_{FF} = 16.1, 20.9 Hz).

Minor Isomer ((±)-*E*-1). ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 4.22 (q, 2H, *J*_{HH} = 7.2 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.77 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.4 Hz, *J*_{HF} = 17.7 Hz), 2.04 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.4 Hz, *J*_{HF} = 10.8 Hz), 1.46 (2s, 18H), 1.30 (t, 3H, *J*_{HH} = 7.2 Hz). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 166.2 (*J*_{CF} = 2.3 Hz),

165.4 (*J*_{CF} = 25.3 Hz), 151.1, 151.0, 83.4, 83.3, 81.5 (*J*_{CF} = 248.0 Hz), 62.4, 53.2, 48.2 (*J*_{CF} = 13.7 Hz), 27.9, 27.7, 26.8 (*J*_{CF} = 8.9 Hz), 13.9. ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −195.0 (dd, *J*_{FF} = 10.7, 17.5 Hz).

2-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-1-fluoro-2-methoxycarbonylcyclopropylmethanoic Acid ((±)-*Z*-2). In a 500 mL, three-necked, round-bottom flask equipped with magnetic stirrer was dissolved (±)-1 (19.83 g, 48.9 mmol, 1 equiv) in a mixture of THF/water 10:1 (300 mL) and cooled to 0 °C. Subsequently, a molar solution of lithium hydroxide (73 mL, 73 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise via a dropping funnel. The solution was stirred at 0 °C until complete consumption of (±)-*Z*-1 was observed (monitored by ¹⁹F NMR). Upon completion, 1 M KHSO₄ solution was added until pH 2, and aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 200 mL). The combined organic layers were concentrated in vacuo. The oily residue was dissolved in Et₂O, and the desired acid (±)-*Z*-2 was extracted with 1 M NaHCO₃ solution (3 × 50 mL) in its sodium salt form. The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated in vacuo to afford (±)-*E*-1 (contaminated by 7% (±)-*Z*-1) as a yellow oil (7.05 g, 87%). The aqueous layer was acidified to pH 2 by addition of 1 M KHSO₄ solution and extracted with Et₂O (4 × 100 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated in vacuo to afford (±)-*Z*-2 (contaminated by 8% of (±)-*E*-2) as a yellow syrup (9.26 g, 85%). Analytical TLC (silica gel 60): (20% cyclohexane in ethyl acetate) *R*_f = 0.21. ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 9.52 (bs, 1H), 3.72 (s, 3H, CH₃), 2.63 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, *J*_{HF} = 16.9 Hz), 1.95 (dd, 1H, *J*_{HH} = 9.2 Hz, *J*_{HF} = 20.8 Hz), 1.48 (2s, 18H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 167.9, 166.5 (*J*_{CF} = 26.4 Hz), 151.4, 151.0, 84.2, 83.7, 80.9 (*J*_{CF} = 241.4 Hz), 53.2, 46.5 (*J*_{CF} = 10.0 Hz), 27.8, 27.7, 26.4 (*J*_{CF} = 8.4 Hz). ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −183.3 (dd, *J*_{FF} = 17.0, 21.0 Hz). MS (ESI negative mode): *m/z* 376.07 [M − H][−]. IR (neat): 3500, 2981, 2927, 1748, 1371, 1283, 1156, 1112, 852, 772 cm^{−1}. Anal. Calcd for C₁₆H₂₄FNO₈: C, 50.92; H, 6.41; N, 3.71. Found: C, 51.13; H, 6.65; N, 3.76.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-(hydroxymethyl)cyclopropyl Carboxylate ((±)-3). *General Procedure for the Synthesis of (±)-*Z*- and (±)-*E*-3.* In a 250 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (±)-2 (2.74 g, 7.26 mmol, 1 equiv) in THF (50 mL) and the mixture cooled to −10 °C. Triethylamine (1.08 mL, 7.99 mmol, 1.1 equiv) and ethyl chloroformate (1.11 mL, 11.62 mmol, 1.6 equiv) were added slowly, and the reaction mixture was stirred for 45 min at −10 °C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). The mixture was taken up in Et₂O, stirred for 10 min, and filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo. After being cooled to −10 °C, the residue was dissolved in MeOH (50 mL), and sodium borohydride (549 mg, 14.52 mmol, 2 equiv) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution (40 mL), and extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃ solution (40 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated in vacuo. The resulting yellow residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product.

(±)-*Z*-3. Compound (±)-*Z*-3 was obtained as a yellow oil in 68% yield. Analytical TLC (silica gel 60): (40% ethyl acetate in cyclohexane) *R*_f = 0.29. ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 4.27 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 5.7, 12.8 Hz, *J*_{HF} = 15.6 Hz), 4.08 (ddd, 1H, *J*_{HH} = 5.4, 12.0 Hz, *J*_{HF} = 30.6 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.02 (t, 1H, *J*_{HH} = 5.7 Hz), 2.20 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.7 Hz, *J*_{HF} = 17.4 Hz), 1.80 (dd, 1H, *J*_{HH} = 8.7 Hz, *J*_{HF} = 22.2 Hz), 1.48 (2s, 18H, CH₃×9). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 169.8 (*J*_{CF} = 2.3 Hz), 152.8, 151.8, 86.1 (*J*_{CF} = 233.2 Hz), 83.6, 83.2, 60.9 (*J*_{CF} = 23.1 Hz), 52.9, 44.4 (*J*_{CF} = 9.3 Hz), 27.9, 27.8, 26.8 (*J*_{CF} = 9.3 Hz). ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −177.4 (dddd, *J*_{FF} = 15.8, 17.4, 22.0, 30.5 Hz). MS (ESI positive mode): *m/z* 385.93 [M + Na]⁺, 748.93 [2M + Na]⁺. IR (neat): 3436, 2924, 2854, 1736, 1456, 1370, 1281, 1157, 1121, 1042, 762 cm^{−1}. HRMS (ESI positive mode): calcd for C₁₆H₂₆FNO₇Na 386.1591, found 386.1599.

(±)-*E*-3. Compound (±)-*E*-3 was obtained as a white solid in 68% yield. Mp: 66–69 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate

in cyclohexane) $R_f = 0.24$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 4.08 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 25.0$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.68 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.7$, 13.8 Hz, $J_{\text{HF}} = 24.2$ Hz), 2.50 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 20.4$ Hz), 1.52 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.11 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 11.1$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 167.6, 154.1, 151.8, 86.3 ($J_{\text{CF}} = 240.5$ Hz), 84.4, 83.8, 62.4 ($J_{\text{CF}} = 21.2$ Hz), 53.0, 47.2 ($J_{\text{CF}} = 14.9$ Hz), 27.9, 27.8, 23.5 ($J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -191.1 (dddd, $J_{\text{FH}} = 11.9$, 20.3, 24.3, 27.4 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 386.07 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 749.00 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3418, 2930, 2359, 1746, 1435, 1370, 1248, 1157, 1123, 1046, 849, 762 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{FNO}_7$: C, 52.88; H, 7.21; N, 3.85. Found: C, 52.84; H, 7.38; N, 3.84.

Methionine Analogue. Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(acetylthio)methyl-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((\pm)-4). General Procedure for the Synthesis of (\pm)-Z- and (\pm)-E-4. In a 50 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved triphenylphosphine (1.44 g, 5.49 mmol, 2 equiv) in THF (15 mL) and the mixture cooled to 0 °C. Subsequently, diisopropyl azodicarboxylate (1.08 mL, 5.49 mmol, 2 equiv) was added slowly, and the reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C until a precipitate was observed. Then, (\pm)-3 (1 g, 2.75 mmol, 1 equiv) and thioacetic acid (0.394 mL, 5.49 mmol, 2 equiv) were added. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and allowed to warm to room temperature for 1 h until complete disappearance of starting material (monitored by TLC and ^{19}F NMR). The reaction mixture was concentrated in vacuo, taken up in a mixture of Et_2O /cyclohexane (1:1), and stirred for 30 min. The precipitate was filtered off, and the filtrate was concentrated in vacuo to afford an orange oil. The crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product as a yellow oil.

(\pm)-Z-4. Compound (\pm)-Z-4 was obtained as a yellow oil in 83% yield. Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.32$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 3.89 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 14.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 35.4$ Hz), 3.79 (s, 3H), 3.56 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.6$, 13.9 Hz, $J_{\text{HF}} = 11.9$ Hz), 2.41 (s, 3H), 2.11 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.5$ Hz), 1.72 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.5$, 8.5 Hz, $J_{\text{HF}} = 21.0$ Hz), 1.51 (d, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 193.9, 169.3 ($J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 151.4, 151.2, 84.4 ($J_{\text{CF}} = 225.3$ Hz), 83.0, 82.9, 52.8, 46.4 ($J_{\text{CF}} = 9.3$ Hz), 30.2, 29.5 ($J_{\text{CF}} = 21.5$ Hz), 27.8, 27.7, 21.7 ($J_{\text{CF}} = 7.6$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -172.2 (dddd, $J_{\text{FH}} = 11.9$, 17.5, 20.9, 35.0 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 444.20 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 865.00 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3446, 3110, 2981, 1799, 1731, 1480, 1430, 1366, 1268, 1117, 1022, 966, 919, 854, 790, 729, 622 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNO}_7\text{S}$: C, 51.29; H, 6.70; N, 3.32; S, 7.61. Found: C, 51.27; H, 6.71; N, 3.19; S, 7.22.

(\pm)-E-4. Compound (\pm)-E-4 was obtained as a yellow oil in 66% yield. Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.36$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 3.74 (s, 3H), 3.62 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.1$, 14.7 Hz, $J_{\text{HF}} = 9.9$ Hz), 3.26 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 14.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 36.3$ Hz), 2.46 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.1$, 8.7 Hz, $J_{\text{HF}} = 19.1$ Hz), 2.36 (s, 3H), 1.50 (d, 18H), 1.31 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 11.9$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 194.4, 168.6, 151.8, 151.5, 86.5 ($J_{\text{CF}} = 238.3$ Hz), 83.4, 83.2, 52.8, 48.7 ($J_{\text{CF}} = 14.0$ Hz), 32.2 ($J_{\text{CF}} = 22.8$ Hz), 30.3, 28.2, 28.1, 25.9 ($J_{\text{CF}} = 9.9$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -182.0 (dddd, $J_{\text{FH}} = 9.9$, 11.3, 18.9, 36.2 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 444.07 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 864.87 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3442, 3090, 2985, 1711, 1702, 1363, 1325, 1249, 1168, 1123, 1025, 858, 618 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNO}_7\text{S}$: C, 51.29; H, 6.70; N, 3.32; S, 7.61. Found: C, 51.28; H, 6.69; N, 3.36; S, 7.53.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-(methylthio)methylcyclopropylcarboxylate ((\pm)-5). General Procedure for the Synthesis of (\pm)-Z- and (\pm)-E-5. In a 50 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (\pm)-4 (500 mg, 1.19 mmol, 1 equiv) in MeOH (10 mL) and the mixture cooled to 0 °C. Subsequently, a freshly prepared solution of NaOMe (161 mg, 2.98 mmol, 2.5 equiv) in MeOH (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was then stirred for 30 min before methyl iodide (185 μL , 2.98 mmol, 2.5 equiv) was added dropwise at 0 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was poured into cold water and extracted with Et_2O (3 \times 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous

MgSO_4 and concentrated in vacuo to afford a yellow oil. The resulting yellow residue was purified by column chromatography on silica gel to give the desired product.

(\pm)-Z-5. Compound (\pm)-Z-5 was obtained as a white solid in 74% yield. Mp: 60–62 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.50$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 3.74 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 14.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 33.8$ Hz), 3.17 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.5$, 14.9 Hz), 2.22 (s, 3H), 2.10 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 18.1$ Hz), 1.76 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 1.4$, 8.5 Hz, $J_{\text{HF}} = 21.1$ Hz), 1.48 (d, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 169.7 ($J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 151.7, 151.6, 86.5 ($J_{\text{CF}} = 232.5$ Hz), 83.0, 82.8, 52.8, 46.2 ($J_{\text{CF}} = 9.5$ Hz), 33.5 ($J_{\text{CF}} = 22.1$ Hz), 28.0, 27.9, 27.8 ($J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz), 16.6. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -170.4 (ddd, $J_{\text{FH}} = 18.4$, 22.0, 33.7 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 416.07 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 809.00 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3105, 2930, 1717, 1335, 1279, 1250, 1155, 1110, 1083, 857, 785, 762, 599 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{FNO}_6\text{S}$: C, 51.89; H, 7.17; N, 3.56; S, 8.15. Found: C, 51.81; H, 7.25; N, 3.57; S, 8.02.

(\pm)-E-5. Compound (\pm)-E-5 was obtained as a white solid in 61% yield. Mp: 65–67 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.39$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 3.77 (s, 3H), 3.42 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.4$, 15.1 Hz, $J_{\text{HF}} = 11.0$ Hz), 2.61 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.2$, 8.7 Hz, $J_{\text{HF}} = 19.2$ Hz), 2.54 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 36.4$ Hz), 2.26 (s, 3H), 1.49 (d, 18H), 1.30 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 12.3$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 167.5, 151.7, 151.5, 88.4 ($J_{\text{CF}} = 238.6$ Hz), 82.9, 82.6, 52.7, 48.8 ($J_{\text{CF}} = 14.3$ Hz), 36.7 ($J_{\text{CF}} = 23.4$ Hz), 27.6, 27.5, 26.1 ($J_{\text{CF}} = 10.1$ Hz), 16.3 ($J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -179.8 (dddd, $J_{\text{FH}} = 11.0$, 11.9, 19.5, 31.1 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 416.13 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3111, 2925, 1734, 1367, 1271, 1163, 1129, 1071, 783, 766, 459 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{FNO}_6\text{S}$: C, 51.89; H, 7.17; N, 3.56; S, 8.15. Found: C, 51.85; H, 7.18; N, 3.53; S, 8.06.

Leucine Analogue. Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-(oxomethyl)cyclopropylcarboxylate ((\pm)-6). General Procedure for the Synthesis of (\pm)-Z- and (\pm)-E-6. In a 100 mL round-bottom flask equipped with septum, magnetic stirrer, and reflux condenser under an argon atmosphere were dissolved 3 (1.78 g, 4.90 mmol, 1 equiv) and 2-iodoxybenzoic acid (4.11 g, 14.69 mmol, 3 equiv) in dry EtOAc (50 mL). The resulting suspension was stirred for 5 h under reflux (85 °C) until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo to afford (\pm)-6. No further purification was needed.

(\pm)-Z-6. Compound (\pm)-Z-6 was obtained as a colorless oil in 99% yield. Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.34$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 9.90 (d, 1H, $J_{\text{HF}} = 14.4$ Hz), 3.78 (s, 3H), 2.73 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, $J_{\text{HF}} = 15.7$ Hz), 2.12 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 19.7$ Hz), 1.47 (2s, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 190.7 ($J_{\text{CF}} = 17.0$ Hz), 168.8 ($J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 151.0, 150.2, 84.6 ($J_{\text{CF}} = 242.9$ Hz), 83.7, 53.0, 48.3 ($J_{\text{CF}} = 9.3$ Hz), 28.1 ($J_{\text{CF}} = 7.4$ Hz), 27.8, 27.7. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -192.9 (ddd, $J_{\text{FH}} = 14.9$, 15.6, 19.7 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 383.93 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 745.00 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3426, 1799, 1736, 1458, 1369, 1276, 1254, 1156, 1121, 829, 784 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNO}_7$: C, 53.18; H, 6.69; N, 3.88. Found: C, 53.19; H, 6.68; N, 3.64.

(\pm)-E-6. Compound (\pm)-E-6 was obtained as a white solid in 65% yield. Mp: 75–77 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.40$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 9.57 (d, 1H, $J_{\text{HF}} = 4.5$ Hz), 3.77 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.5$ Hz), 1.98 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 11.2$ Hz), 1.46 (d, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 190.9 ($J_{\text{CF}} = 35.9$ Hz), 167.9, 151.5, 151.3, 86.4 ($J_{\text{CF}} = 245.7$ Hz), 84.1, 83.8, 53.3, 49.0 ($J_{\text{CF}} = 13.2$ Hz), 28.0, 27.9, 25.4 ($J_{\text{CF}} = 9.2$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -203.2 (ddd, $J_{\text{FH}} = 4.5$, 11.3, 16.7 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 383.93 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 745.00 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3393, 2980, 1737, 1439, 1370, 1253, 1254, 1159, 1123, 850, 773 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNO}_7$: C, 53.18; H, 6.69; N, 3.88. Found: C, 53.20; H, 6.73; N, 3.52.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(1-hydroxyethyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate. In a 25 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon

atmosphere was dissolved (\pm)-**Z-6** (200 mg, 0.553 mmol, 1 equiv) in THF (6 mL) and the mixture cooled to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. After the mixture was stirred for 10 min at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, methylmagnesium bromide 1 M in THF (0.830 mL, 0.830 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred for 30 min at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ until complete disappearance of starting material (monitored by ^{19}F NMR). Then, the reaction mixture was quenched by saturated NH_4Cl solution and stirred for 10 min. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc ($3 \times 5\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The resulting yellow oil was purified by column chromatography on silica gel to give the desired product (165 mg, 79%) as a colorless oil. Analytical TLC (silica gel 60): (40% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.48$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 4.20 (ddd, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.9, 6.6\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 28.1\text{ Hz}$), 3.75 (s, 3H), 3.63 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 2.9\text{ Hz}$), 2.12 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.6\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 18.9\text{ Hz}$), 1.74 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.6\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 22.6\text{ Hz}$), 1.49 (2s, 18H), 1.38 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.6\text{ Hz}$). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 169.2 ($J_{\text{CF}} = 2.2\text{ Hz}$), 153.7, 151.6, 87.3 ($J_{\text{CF}} = 237.5\text{ Hz}$), 84.1, 83.2, 65.0 ($J_{\text{CF}} = 20.5\text{ Hz}$), 53.0, 45.0 ($J_{\text{CF}} = 9.1\text{ Hz}$), 27.8, 27.6, 26.5 ($J_{\text{CF}} = 9.4\text{ Hz}$), 17.8 ($J_{\text{CF}} = 4.1\text{ Hz}$). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -190.5 (ddd, $J_{\text{FH}} = 18.1, 22.6, 28.4\text{ Hz}$). MS (ESI positive mode): m/z 400.07 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 776.93 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$. IR (neat): 2981, 1733, 1367, 1273, 1248, 1157, 1117, 1053, 868, 852, 836, 785 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{FNO}_7$: C, 54.10; H, 7.48; N, 3.71. Found: C, 53.93; H, 7.65; N, 3.89.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-acetyl-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((\pm)-Z-7**).** In a 100 mL round-bottom flask equipped with septum, magnetic stirrer, and reflux condenser under an argon atmosphere were dissolved the secondary alcohol (1.31 g, 3.47 mmol, 1 equiv) and 2-iodoxybenzoic acid (2.91 g, 10.41 mmol, 3 equiv) in dry EtOAc (50 mL). The resulting suspension was stirred for 7 h under reflux ($85\text{ }^{\circ}\text{C}$) until complete disappearance of starting material (monitored by ^{19}F NMR). Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (\pm)-**Z-7** as a yellow oil (677 mg, 69%). Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.35$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 3.67 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.8\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 17.8\text{ Hz}$), 2.41 (d, 3H, $J_{\text{HF}} = 3.5\text{ Hz}$), 1.87 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.8\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 20.8\text{ Hz}$), 1.49 (s, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 197.7 ($J_{\text{CF}} = 27.1\text{ Hz}$), 167.5 ($J_{\text{CF}} = 2.6\text{ Hz}$), 153.4, 153.0, 85.6 ($J_{\text{CF}} = 244.1\text{ Hz}$), 83.3, 83.2, 52.9, 47.4 ($J_{\text{CF}} = 9.9\text{ Hz}$), 27.6, 27.4, 26.6 ($J_{\text{CF}} = 1.6\text{ Hz}$), 24.8 ($J_{\text{CF}} = 8.1\text{ Hz}$). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -183.9 (tdd, $J_{\text{FH}} = 3.1, 17.6, 20.6\text{ Hz}$). MS (ESI positive mode): m/z 398.07 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 773.00 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$. IR (neat): 2978, 1733, 1715, 1367, 1272, 1251, 1155, 1115, 1089, 865, 852, 785 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_7$: C, 54.39; H, 6.98; N, 3.73. Found: C, 54.26; H, 7.11; N, 3.86.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(*N,O*-dimethylhydroxylaminocarbonyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((\pm)-E-2a**).** In a 50 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (\pm)-**E-2** (100 mg, 0.27 mmol, 1 equiv) in anhydrous DMF (4 mL), and the resulting solution was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Subsequently, HBTU (120.6 mg, 0.32 mmol, 1.2 equiv) and DIEA (0.231 mL, 1.33 mmol, 5 equiv) were added, and the reaction mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h and allowed to warm to room temperature for 5 min. Then, a solution of *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (52 mg, 0.53 mmol, 2 equiv) in anhydrous DMF (1.5 mL) was added dropwise, and the resulting orange solution was stirred at room temperature overnight. Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (10 mL). The organic layer was washed with 1 M NaHCO_3 solution ($2 \times 5\text{ mL}$), water (5 mL), and brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (\pm)-**E-2a** as a white solid (70 mg, 62%). Mp: $103\text{--}105\text{ }^{\circ}\text{C}$. Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.46$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.27 (bs, 3H), 2.56 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.1\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 20.0\text{ Hz}$), 2.28 (bm, 1H), 1.46 (s, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 166.5, 152.2, 151.3, 84.2 ($J_{\text{CF}} = 259.1\text{ Hz}$), 82.7, 60.7, 53.0, 48.1 ($J_{\text{CF}} = 13.1\text{ Hz}$), 27.8, 26.0. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -187.2 and -193.2

(bs). MS (ESI positive mode): m/z 443.13 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 459.20 $[\text{M} + \text{K}]^+$, 863.07 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 878.87 $[2\text{M} + \text{K}]^+$. IR (neat): 2983, 1734, 1708, 1655, 1364, 1168, 1125, 1004, 845, 781, 755, 548, 448 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_8$: C, 51.42; H, 6.95; N, 6.66. Found: C, 50.98; H, 6.89; N, 6.71.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-acetyl-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((\pm)-E-7**).** In a 50 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (\pm)-**E-2a** (545 mg, 1.30 mmol, 1 equiv) in THF (20 mL). The resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and methyl lithium 1.5 M in Et_2O (1.73 mL, 2.6 mmol, 2 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 45 min at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then the reaction mixture was quenched with saturated NH_4Cl solution (10 mL) and extracted with EtOAc ($3 \times 5\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo to afford (\pm)-**E-7** (278 mg, 57%). Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.33$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 3.76 (s, 3H), 2.65 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.1\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 17.9\text{ Hz}$), 2.42 (d, 3H, $J_{\text{HF}} = 5.2\text{ Hz}$), 2.05 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.1\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 12.0\text{ Hz}$), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 200.0 ($J_{\text{CF}} = 28.9\text{ Hz}$), 166.3 ($J_{\text{CF}} = 1.1\text{ Hz}$), 152.7, 151.2, 87.1 ($J_{\text{CF}} = 252.1\text{ Hz}$), 83.6, 83.2, 53.2, 49.5 ($J_{\text{CF}} = 13.2\text{ Hz}$), 27.7, 26.6, 26.3 ($J_{\text{CF}} = 8.7\text{ Hz}$). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -193.3 (ddd, $J_{\text{FH}} = 5.3, 11.9, 17.5\text{ Hz}$). MS (ESI positive mode): m/z 398.07 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 773.00 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$. IR (neat): 2984, 1723, 1708, 1366, 1276, 1245, 1216, 1115, 1044, 778, 543 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_7$: C, 54.39; H, 6.98; N, 3.73. Found: C, 54.64; H, 6.95; N, 3.97.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-(prop-1-en-2-yl)cyclopropylcarboxylate ((\pm)-8**).** *General Procedure for the Synthesis of (\pm)-**Z**- and (\pm)-**E-8**.* In a 100 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was added methyltriphenylphosphonium bromide (1.59 g, 4.46 mmol, 2.5 equiv) in Et_2O (30 mL). The resulting suspension was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ and the mixture stirred for 10 min. Then potassium bis(trimethylsilyl)amide 0.5 M in toluene (8.92 mL, 4.46 mmol, 2.5 equiv) was added, and the yellow solution was stirred for 10 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Subsequently, (\pm)-**7** (670 mg, 1.78 mmol, 1 equiv), previously dissolved in Et_2O (10 mL), was added slowly at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the resulting orange solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h until complete disappearance of starting material (monitored by TLC and ^{19}F NMR). Then the reaction mixture was quenched with water, and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$), and the combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo to afford a brownish oil. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (\pm)-**8**.

(\pm)-**Z-8**. Compound (\pm)-**Z-8** was obtained as a white solid in 79% yield. Mp: $79\text{--}81\text{ }^{\circ}\text{C}$. Analytical TLC (silica gel 60): (10% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.31$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 5.32 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{gem}} = 1.4\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 4.6\text{ Hz}$), 5.24 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{gem}} = 1.4\text{ Hz}$), 3.71 (s, 3H), 2.29 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.3\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 16.9\text{ Hz}$), 1.93 (s, 3H), 1.76 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.3\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 21.3\text{ Hz}$), 1.51 (s, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 168.9 ($J_{\text{CF}} = 2.3\text{ Hz}$), 152.8, 152.2, 136.5 ($J_{\text{CF}} = 18.5\text{ Hz}$), 119.4 ($J_{\text{CF}} = 7.5\text{ Hz}$), 87.0 ($J_{\text{CF}} = 228.1\text{ Hz}$), 83.0, 82.8, 52.5, 46.2 ($J_{\text{CF}} = 10.9\text{ Hz}$), 28.0, 27.7, 26.3 ($J_{\text{CF}} = 9.8\text{ Hz}$), 19.3. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -166.6 (ddd, $J_{\text{FH}} = 4.5, 16.7, 21.2\text{ Hz}$). MS (ESI positive mode): m/z 396.20 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 769.13 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$. IR (neat): 2980, 1735, 1360, 1269, 1241, 1128, 1092, 916, 876 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNO}_6$: C, 57.90; H, 7.56; N, 3.75. Found: C, 57.89; H, 7.47; N, 3.61.

(\pm)-**E-8**. Compound (\pm)-**E-8** was obtained as a white solid in 65% yield. Mp: $75\text{--}77\text{ }^{\circ}\text{C}$. Analytical TLC (silica gel 60): (10% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.30$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 5.00 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{gem}} = 1.3\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 2.7\text{ Hz}$), 4.79 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{gem}} = 1.3\text{ Hz}$), 3.75 (s, 3H), 2.58 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.9\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 21.4\text{ Hz}$), 1.88 (s, 3H), 1.72 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.9\text{ Hz}$, $J_{\text{HF}} = 13.5\text{ Hz}$), 1.45 (s, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 168.0, 151.9, 151.7, 138.2 ($J_{\text{CF}} = 23.5\text{ Hz}$), 113.5 ($J_{\text{CF}} = 8.1\text{ Hz}$), 86.5 ($J_{\text{CF}} = 232.8\text{ Hz}$), 83.0, 82.8, 52.8, 48.6 ($J_{\text{CF}} = 15.8\text{ Hz}$), 27.9, 27.8, 25.8 ($J_{\text{CF}} = 9.7\text{ Hz}$), 19.7 ($J_{\text{CF}} = 6.3\text{ Hz}$). ^{19}F NMR (282.4

MHz, CDCl₃): −181.6 (ddd, $J_{\text{FH}} = 2.3, 13.6, 20.6$ Hz). MS (ESI positive mode): m/z 396.07 [M + Na]⁺, 769.00 [2M + Na]⁺. IR (neat): 2979, 1744, 1714, 1363, 1243, 1162, 1122, 1062, 904, 851, 835, 749 cm^{−1}. HRMS (ESI positive mode) calcd for C₁₈H₂₈FNO₆Na 396.1798, found 396.1794.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxylate ((±)-9). General Procedure for the Synthesis of (±)-*Z*- and (±)-*E*-9. A solution of (±)-8 (207.2 mg, 0.555 mmol, 1 equiv) and tris(triphenylphosphine)rhodium chloride (51.3 mg, 0.055 mmol, 10 mol %) in toluene (20 mL) was stirred under a pressure of hydrogen at 20 bar for 24 h, until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). After evaporation of the solvent in vacuo, the resulting orange crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford (±)-9.

(±)-*Z*-9. Compound (±)-*Z*-9 was obtained as a white solid in 89% yield. Mp: 69–72 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (10% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.34$. ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 3.71 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.86 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.1$ Hz), 1.65 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.6$ Hz), 1.47 (2s, 18H), 1.11 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz), 1.02 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 170.0 ($J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 152.8, 152.3, 89.5 ($J_{\text{CF}} = 237.4$ Hz), 82.3, 82.2, 52.5, 45.8 ($J_{\text{CF}} = 9.6$ Hz), 28.6, 28.2 ($J_{\text{CF}} = 8.8$ Hz), 27.9, 27.8, 18.1, 17.3. ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −189.9 (ddd, $J_{\text{FH}} = 17.2, 22.0, 33.6$ Hz). MS (ESI positive mode): m/z 398.13 [M + Na]⁺, 772.80 [2M + Na]⁺. IR (neat): 2890, 1753, 1736, 1726, 1366, 1310, 1292, 1276, 1156, 1112, 1089, 1048, 872, 863 cm^{−1}. Anal. Calcd for C₁₈H₃₀FNO₆: C, 57.58; H, 8.05; N, 3.73. Found: C, 57.96; H, 8.32; N, 3.67.

(±)-*E*-9. Compound (±)-*E*-9 was obtained as a white solid in 78% yield. Mp: 64–66 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.38$. ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 3.74 (s, 3H), 2.38 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.2$ Hz), 1.85 (m, 1H), 1.49 (s, 18H), 1.18 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz), 1.17 (m, 1H), 1.06 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 168.7, 152.7, 152.6, 89.7 ($J_{\text{CF}} = 241.1$ Hz), 83.2, 52.6, 48.4 ($J_{\text{CF}} = 15.2$ Hz), 30.2 ($J_{\text{CF}} = 21.4$ Hz), 28.0, 25.8 ($J_{\text{CF}} = 10.4$ Hz), 20.0, 17.9 ($J_{\text{CF}} = 7.6$ Hz). ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −192.1 (ddd, $J_{\text{FH}} = 14.7, 22.0, 35.6$ Hz). MS (ESI positive mode): m/z 398.07 [M + Na]⁺. IR (neat): 2974, 1745, 1714, 1437, 1355, 1237, 1158, 1122, 1057, 1025, 850, 795, 778, 752 cm^{−1}. Anal. Calcd for C₁₈H₃₀FNO₆: C, 57.58; H, 8.05; N, 3.73. Found: C, 57.24; H, 8.02; N, 3.72.

Lysine Analogue. Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(2-cyanovinyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((±)-14). General Procedure for the Synthesis of (±)-*Z*- and (±)-*E*-14. In a 100 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (±)-6 (1.38 g, 3.81 mmol, 1 equiv) in THF (25 mL). Subsequently, diethyl cyanomethylphosphonate (1.23 mL, 7.61 mmol, 2 equiv) and triethylamine (1.07 mL, 7.61 mmol, 2 equiv) were successively added. The resulting suspension was stirred overnight at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). The reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo. The resulting orange crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford the expected product as a white solid.

(±)-*Z*-14. Compound (±)-*Z*-14 was obtained as a white solid in 78% yield. Mp: 105–107 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.27$. ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 7.08 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{trans}} = 16.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 23.9$ Hz), 5.76 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{trans}} = 16.3$ Hz), 3.79 (s, 3H), 2.39 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.0$ Hz), 2.04 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.5$ Hz), 1.51 (s, 18H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 168.7 ($J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 151.3, 150.9, 145.6 ($J_{\text{CF}} = 16.1$ Hz), 116.4, 100.6 ($J_{\text{CF}} = 12.6$ Hz), 83.8, 83.4, 83.1 ($J_{\text{CF}} = 237.3$ Hz), 53.4, 48.2 ($J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz), 29.8 ($J_{\text{CF}} = 8.5$ Hz), 28.2, 28.1. ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −182.2 (ddd, $J_{\text{FH}} = 17.2, 21.5, 24.0$ Hz). MS (ESI positive mode): m/z 407.07 [M + Na]⁺, 791.00 [2M + Na]⁺. IR (neat): 3441, 2981, 2236, 1789, 1737, 1458, 1377, 1276, 1156, 1100, 966, 854, 787 cm^{−1}. Anal. Calcd for C₁₈H₂₅FN₂O₆: C, 56.24; H, 6.56; N, 7.29. Found: C, 55.97; H, 6.51; N, 7.32.

(±)-*E*-14. Compound (±)-*E*-14 was obtained as a white solid in 39% yield. Mp: 123–125 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (20% ethyl

acetate in cyclohexane) $R_f = 0.23$. ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 6.40 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{trans}} = 16.2$ Hz, $J_{\text{HF}} = 22.2$ Hz), 5.69 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{trans}} = 16.2$ Hz), 3.78 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 18.9$ Hz), 1.57 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 9.0$ Hz, $J_{\text{HF}} = 11.1$ Hz), 1.48 (2s, 18H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 166.4, 151.2, 150.9, 149.1 ($J_{\text{CF}} = 17.8$ Hz), 116.5, 99.7 ($J_{\text{CF}} = 12.1$ Hz), 84.4 ($J_{\text{CF}} = 242.5$ Hz), 84.1, 83.9, 53.2, 49.3 ($J_{\text{CF}} = 13.0$ Hz), 28.1 ($J_{\text{CF}} = 9.6$ Hz), 27.9, 27.8. ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −191.8 (ddd, $J_{\text{FH}} = 11.3, 19.2, 22.3$ Hz). MS (ESI positive mode): m/z 407.13 [M + Na]⁺. IR (neat): 3439, 2983, 2243, 1733, 1709, 1364, 1235, 1164, 1127, 979, 966, 844, 776 cm^{−1}. Anal. Calcd for C₁₈H₂₅FN₂O₆: C, 56.24; H, 6.56; N, 7.29. Found: C, 56.26; H, 6.52; N, 7.27.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(2-cyanoethyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((±)-E-14a). In a 50 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer was dissolved (±)-*E*-14 (72 mg, 0.187 mmol, 1 equiv) in EtOAc (2.5 mL). Subsequently, palladium 10% on dry carbon (19.9 mg, 0.019 mmol, 10 mol %) was added, and the resulting suspension was stirred overnight under an atmospheric pressure of hydrogen at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). The reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo to afford the expected product as a white solid (68 mg, 94%). No further purification was needed. Mp: 102–104 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.40$. ¹H NMR (300.1 MHz, CDCl₃): 3.73 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 12.3$ Hz). ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): 170.7, 152.0, 151.6, 118.7, 85.5 ($J_{\text{CF}} = 257.6$ Hz), 83.6, 83.5, 52.5, 46.7 ($J_{\text{CF}} = 13.9$ Hz), 28.5 ($J_{\text{CF}} = 21.9$ Hz), 28.0, 25.7 ($J_{\text{CF}} = 10.5$ Hz), 13.5. ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −186.0 (m). MS (ESI positive mode): m/z 409.40 [M + Na]⁺, 794.87 [2M + Na]⁺. IR (neat): 2981, 2249, 1739, 1716, 1438, 1368, 1273, 1252, 1220, 1151, 1118, 1100, 956, 853, 784, 760, 462 cm^{−1}. Anal. Calcd for C₁₈H₂₇FN₂O₆: C, 55.95; H, 7.04; N, 7.25. Found: C, 55.94; H, 7.09; N, 7.26.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(3-amino-propyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate Hydrochloride ((±)-15). General Procedure for the Synthesis of (±)-*Z*- and (±)-*E*-1. A solution of (±)-*Z*-14 or (±)-*E*-14a (0.399 mmol, 1 equiv), chloroform (0.270 mL, 0.399 mmol, 1 equiv), and platinum oxide (13.6 mg, 0.06 mmol, 15 mol %) in EtOH (12 mL) was stirred under a pressure of hydrogen at 20 bar for 24 h until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo to afford (±)-15. No further purification was needed.

(±)-*Z*-15. Compound (±)-*Z*-15 was obtained as a pale yellow oil in 89% yield. ¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): 3.73 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 18H), 1.46 (m, 2H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): 172.7, 153.6, 87.1 ($J_{\text{CF}} = 231.3$ Hz), 84.8, 59.4, 52.8, 40.7, 30.8, 28.9, 28.8, 26.7 ($J_{\text{CF}} = 15.6$ Hz). ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): −172.5 (bs). MS (ESI positive mode): m/z 391.13 [M + H]⁺. IR (neat): 2976, 1744, 1694, 1367, 1279, 1251, 1124, 851, 763, 462 cm^{−1}. HRMS (ESI positive mode): calcd for C₁₈H₃₂FN₂O₆ 391.2244, found 391.2245.

(±)-*E*-15. Compound (±)-*E*-15 was obtained as a colorless oil in 87% yield. ¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): 3.76 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.60–1.48 (m, 20H). ¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): 169.8, 153.4, 153.0, 88.4 ($J_{\text{CF}} = 237.5$ Hz), 84.8, 84.7, 53.3, 40.3, 30.5 ($J_{\text{CF}} = 21.9$ Hz), 28.7, 28.1, 27.0 ($J_{\text{CF}} = 10.0$ Hz), 24.9. ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CD₃OD): −184.2 (m). MS (ESI positive mode): m/z 391.07 [M + H]⁺, 780.80 [2M + H]⁺. IR (neat): 2984, 1739, 1369, 1154, 1105, 851, 787 cm^{−1}. HRMS (ESI positive mode) calcd for C₁₈H₃₂FN₂O₆ 391.2244, found 391.2249.

Arginine Analogue. Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(2-nitrovinyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((±)-Z-16). In a 50 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (±)-*Z*-6 (1 g, 2.77 mmol, 1 equiv) in toluene (12 mL) and the mixture cooled to 0 °C. Subsequently, 1,1,3,3-tetramethylguanidine (35 μL, 0.28 mmol, 10 mol %) and nitromethane (1.49 mL, 27.67 mmol, 10 equiv) were added slowly, and the reaction mixture was stirred for 3 h at 0 °C until complete

disappearance of starting material (monitored by TLC and ^{19}F NMR). Triethylamine (0.974 mL, 6.93 mmol, 2.5 equiv) and methanesulfonyl chloride (0.322 mL, 4.16 mmol, 1.5 equiv) were added, and the reaction mixture was stirred for 2 h at 0 °C. Upon completion, the reaction mixture was diluted with EtOAc (30 mL) and washed with saturated NaHCO_3 solution (20 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated in vacuo to afford the desired (\pm)-**Z-16** as a white solid (796 mg, 71%). The crude product was directly engaged in the next step. Mp: 106–107 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) R_f = 0.57. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 7.67 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{trans}} = 13.2$ Hz, $J_{\text{HF}} = 26.1$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = J_{\text{trans}} = 13.2$ Hz), 3.79 (s, 3H), 2.47 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 16.8$ Hz), 2.12 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.3$ Hz), 1.48 (d, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 167.5 ($J_{\text{CF}} = 2.6$ Hz), 150.3, 150.0, 139.1 ($J_{\text{CF}} = 9.0$ Hz), 133.9 ($J_{\text{CF}} = 14.9$ Hz), 82.9, 82.5, 81.2 ($J_{\text{CF}} = 234.1$ Hz), 52.4, 47.2 ($J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz), 30.1 ($J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz), 29.0, 28.7. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -179.1 (ddd, $J_{\text{FH}} = 16.6$, 21.4, 25.9 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 427.07 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 830.87 [$2\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3446, 2981, 2936, 1796, 1732, 1536, 1463, 1435, 1371, 1276, 1256, 1156, 1097, 1119, 972, 854, 784 cm^{-1} . HRMS (ESI positive mode): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_8\text{Na}$ 427.1493, found 427.1485.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(2-nitroethyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((\pm)-Z-17**).** In a 100 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (\pm)-**Z-16** (780 mg, 1.93 mmol, 1 equiv) in EtOH (40 mL) and the mixture cooled to 0 °C. Sodium borohydride (365 mg, 9.65 mmol, 5 equiv) was added portionwise. After being stirred at room temperature for 1 h, the reaction mixture was evaporated. The resulting residue was dissolved in EtOAc and quenched with saturated NH_4Cl solution (20 mL), and the aqueous layer was extracted by EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 solution (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo to afford (\pm)-**Z-17** as a white solid (720 mg, 92%). Mp: 80–82 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) R_f = 0.33. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 4.65 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.03 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.9$ Hz), 1.79 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 15.7$ Hz), 1.51 (2s, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 169.5 ($J_{\text{CF}} = 2.4$ Hz), 152.5, 151.7, 83.3, 83.2, 83.0 ($J_{\text{CF}} = 232.3$ Hz), 71.2, 53.1, 44.5 ($J_{\text{CF}} = 9.4$ Hz), 27.9 ($J_{\text{CF}} = 8.9$ Hz), 27.8, 27.7, 27.4 ($J_{\text{CF}} = 27.3$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -175.2 (dddd, $J_{\text{FH}} = 15.5$, 17.5, 21.5, 24.6 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 428.93 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3441, 2976, 2931, 1740, 1556, 1435, 1368, 1276, 1248, 1159, 1123, 1097, 854, 790 cm^{-1} . HRMS (ESI positive mode): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_8\text{Na}$ 429.1649, found 429.1635.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(2-aminoethyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((\pm)-Z-18**).** A solution of (\pm)-**Z-17** (272 mg, 0.670 mmol, 1 equiv) and palladium 10% on dry carbon in MeOH (6 mL) was stirred under a pressure of hydrogen at 10 bar for 16 h, until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite, and the filtrate was concentrated in vacuo to afford the desired product (217 mg, 86%). No further purification was needed. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 4.20 (bs, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.99 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 13.1$ Hz), 1.67 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.8$ Hz), 1.48 (d, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 169.5, 153.0, 151.8, 84.8 ($J_{\text{CF}} = 219.2$ Hz), 83.7, 83.2, 53.1, 44.8 ($J_{\text{CF}} = 9.4$ Hz), 37.6, 30.9 ($J_{\text{CF}} = 19.9$ Hz), 28.2, 27.7 ($J_{\text{CF}} = 9.5$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -172.4 (dddd, $J_{\text{FH}} = 14.6$, 17.4, 22.6, 33.6 Hz). MS (ESI positive mode): m/z 377.00 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. IR (neat): 1699, 1225, 1158, 1105, 1086, 1031, 1011, 846, 782 cm^{-1} . HRMS (ESI positive mode): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_6$ 377.2088, found 377.2092.

Methyl 1-(*N,N*-(Di-*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-2-(2-(2,3-bis(benzyloxy)carbonyl)guanidine)ethyl)-2-fluorocyclopropylcarboxylate ((\pm)-Z-19**).** In a 10 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved *N,N'*-di-Cbz-*N''*-trifluoromethanesulfonylguanidine (95 mg, 0.213 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL). Triethylamine (28 μL , 0.213

mmol, 1 equiv) and (\pm)-**Z-18** (80 mg, 0.213 mmol, 1 equiv) were added. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC and ^{19}F NMR). Then, the mixture was quenched with saturated NaHCO_3 solution, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 1 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated in vacuo. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford (\pm)-**Z-19** as a pale yellow oil (35 mg, 24%). Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) R_f = 0.50. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 11.64 (s, 1H), 8.59 (t, 1H, $J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz), 7.35–7.18 (10H), 5.08 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.33 (dq, 2H, $J_{\text{HH}} = 5.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 25.4$ Hz), 1.92 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $J_{\text{HF}} = 18.2$ Hz), 1.59 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz, $J_{\text{HF}} = 22.1$ Hz), 1.42 (d, 18H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 169.6 ($J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 163.7, 155.7, 153.4, 152.2, 152.0, 136.9, 134.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 84.8 ($J_{\text{CF}} = 231.6$ Hz), 83.1, 83.0, 68.0, 67.1, 52.7, 44.7 ($J_{\text{CF}} = 9.3$ Hz), 37.5, 28.9 ($J_{\text{CF}} = 19.8$ Hz), 28.1, 28.0, 27.6 ($J_{\text{CF}} = 9.7$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -172.6 (m). MS (ESI positive mode): m/z 687.27 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 709.00 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$. Anal. Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{FN}_4\text{O}_{10}$: C, 59.47; H, 6.31; N, 8.16. Found: C, 59.78; H, 6.38; N, 7.93.

Selective Deprotection and Peptide Coupling. Methyl 1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxylate ((\pm)-Z-11**).** In a 25 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (\pm)-**Z-9** (150 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in CH_3CN (5 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C, ytterbium(III) trifluoromethanesulfonate (248 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) was added, and the solution was stirred for 1 h at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (30 mL), and the organic layer was washed with water (15 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were washed with saturated NaHCO_3 solution (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo to afford a pale yellow solid. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel to afford (\pm)-**Z-11** as a colorless oil (102 mg, 93%). Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) R_f = 0.50. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 5.30 and 5.06 (bs, 1H), 3.71, 1.85 (m, 2H), 1.52 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.4$ Hz), 1.42 (s, 9H), 1.10 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz), 0.92 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 170.2, 155.6, 88.2 ($J_{\text{CF}} = 236.7$ Hz), 80.2, 52.7, 41.4 ($J_{\text{CF}} = 9.2$ Hz), 28.9 ($J_{\text{CF}} = 20.4$ Hz), 28.3, 25.9 ($J_{\text{CF}} = 7.6$ Hz), 17.6 ($J_{\text{CF}} = 2.1$ Hz), 17.3 ($J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -195.2 (ddd, $J_{\text{FH}} = 16.1$, 21.2, 35.9 Hz), -195.6 (m). MS (ESI positive mode): m/z 275.73 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 298.20 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$. IR (neat): 3255, 2976, 1710, 1360, 1326, 1254, 1200, 1155, 1047, 1027, 857, 706, 642, 442 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{FNO}_4$: C, 56.71; H, 8.05; N, 5.09. Found: C, 56.66; H, 8.07; N, 5.19.

1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxylic Acid ((\pm)-Z-12**).** In a 25 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer was dissolved (\pm)-**Z-11** (186 mg, 0.68 mmol, 1 equiv) in a mixture of MeOH/water 2:3 (8.5 mL) and the mixture cooled to 0 °C. Subsequently, lithium hydroxide (81 mg, 3.38 mmol, 5 equiv) was added slowly, and the solution was stirred under reflux until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (10 mL), and 1 M KHSO_4 solution was added until pH 2. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo to afford (\pm)-**Z-12** as a white solid (134.1 mg, 76%). No further purification was needed. Mp: 161–163 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (50% ethyl acetate in cyclohexane) R_f = 0.17. ^1H NMR (300.1 MHz, CD_3OD): 5.00 (bs, 1H), 2.07 (dq, 1H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 33.2$ Hz), 1.80 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $J_{\text{HF}} = 15.9$ Hz), 1.45 (s, 9H), 1.43 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz, $J_{\text{HF}} = 20.9$ Hz), 1.14 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.04 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD): 176.2, 161.1, 91.9 ($J_{\text{CF}} = 235.0$ Hz), 83.2, 45.0 ($J_{\text{CF}} = 9.2$ Hz), 31.1 ($J_{\text{CF}} = 20.2$ Hz), 29.4, 26.3 ($J_{\text{CF}} = 8.2$ Hz), 18.0 ($J_{\text{CF}} = 2.3$ Hz), 17.8 ($J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CD_3OD): -191.9

(ddd, $J_{\text{FH}} = 16.1, 20.9, 33.9$ Hz), -192.5 (ddd, $J_{\text{FH}} = 16.1, 20.3, 34.7$ Hz). MS (ESI positive mode): m/z 259.93 $[\text{M}-\text{H}]^-$. IR (neat): 3246, 3089, 2977, 1691, 1646, 1408, 1367, 1165, 1084, 861, 795, 785, 618 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{FNO}_4$: C, 55.16; H, 7.72; N, 5.36. Found: C, 55.08; H, 7.96; N, 5.51.

Methyl 1-Amino-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxylate Hydrochloride ((±)-Z-10). In a 25 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer was dissolved (±)-Z-9 (700 mg, 1.87 mmol, 1 equiv) in MeOH (5 mL). A solution of HCl 4 M in dioxane (3.5 mL) was added slowly, and the solution was stirred at room temperature until complete disappearance of starting material (monitored by TLC). Then, the reaction mixture was concentrated in vacuo to afford (±)-Z-10 as a pale yellow solid (395 mg, quant.). No further purification was needed. Mp: 192–194 °C. ^1H NMR (300.1 MHz, CD_3OD): 3.91 (s, 3H), 2.08 (dq, 1H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, $J_{\text{HF}} = 34.3$ Hz), 1.97 (m, 2H), 1.22 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.07 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD): 167.6, 87.6 ($J_{\text{CF}} = 235.5$ Hz), 54.6, 41.1 ($J_{\text{CF}} = 9.5$ Hz), 29.7 ($J_{\text{CF}} = 20.1$ Hz), 23.2 ($J_{\text{CF}} = 9.3$ Hz), 17.8 ($J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz). ^{19}F NMR (282.4 MHz, CD_3OD): -196.6 (m). GCMS: m/z 175 $[\text{M} - \text{HCl}]^-$. IR (neat): 2981, 2879, 2671, 2165, 1995, 1741, 1525, 1339, 1316, 1257, 1197, 1165, 889, 865, 784, 688, 539 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClFNO}_2$: C, 45.40; H, 7.14; N, 6.62. Found: C, 45.53; H, 7.41; N, 6.60.

1-Amino-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxylic Acid Hydrochloride ((±)-Z-13). In a 100 mL round-bottom flask equipped with septum, magnetic stirrer, and reflux condenser was dissolved (±)-Z-9 (366 mg, 0.975 mmol) in a solution of AcOH/HCl 12 N (1:1) (50 mL). The solution was stirred under reflux for 30 h until complete disappearance of starting material (monitored by ^{19}F NMR). Then, the reaction mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in 1 M HCl solution, and the aqueous phase was washed with CH_2Cl_2 (10 mL) and Et_2O (10 mL). Subsequently, the aqueous phase was lyophilized to afford (±)-Z-13 as a pale brownish solid (354 mg, 88%). Mp: 204–207 °C. ^1H NMR (300.1 MHz, CD_3OD): 5.93 (bs, 2H), 1.98 (bm, 3H), 1.14–1.04 (bm, 6H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD): 169.8, 87.8 ($J_{\text{CF}} = 233.9$ Hz), 41.9, 29.9 ($J_{\text{CF}} = 17.6$ Hz), 23.6, 18.2. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CD_3OD): -197.1 (bs). MS (ESI negative mode): m/z 160.08 $[\text{M} - \text{H} - \text{HCl}]^-$. IR (neat): 2971, 2878, 1717, 1579, 1488, 1427, 1192, 1136, 1054, 889, 859, 677, 629, 551, 516 cm^{-1} . HRMS (ESI negative mode): calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{FNO}_2$ 160.0774, found 160.0771.

Methyl 2-(1-(tert-Butyloxy)carbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxamido)propanoate (Z-20). In a 100 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved (±)-Z-12 (258 mg, 0.99 mmol, 1 equiv) in anhydrous DMF (15 mL), and the resulting solution was cooled to 0 °C. Subsequently, HATU (451 mg, 1.19 mmol, 1.2 equiv) and DIEA (895 μL , 5.14 mmol, 5.2 equiv) were added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and allowed to warm to room temperature for 30 min. Then, a solution of alanine methyl ester hydrochloride (579 mg, 4.15 mmol, 4.2 equiv), DBU (621 μL , 4.15 mmol, 4.2 equiv), and DMAP (507 mg, 4.15 mmol, 4.2 equiv) in anhydrous DMF (15 mL) was added dropwise, and the resulting yellow solution was stirred at room temperature overnight. Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with 1 M NaHCO_3 solution (3 \times 15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford Z-20 (276 mg, 57%) as a mixture of diastereomers (1:1) as a yellowish oil. Analytical TLC (silica gel 60): (30% ethyl acetate in cyclohexane) $R_f = 0.36$. ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 7.48, 7.18 (bs, 1H), 5.23, 5.20 (bs, 1H), 4.55 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz), 3.73–3.71 (s, 3H), 1.96 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 16.7$ Hz), 1.95 (m, 1H), 1.45–1.44 (s, 9H), 1.37 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz), 1.28 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 21.8$ Hz), 1.10–1.08 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 0.98–0.96 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 173.2, 168.3, 168.1, 156.1, 156.0, 88.6 ($J_{\text{CF}} = 235.2$ Hz), 81.2, 52.6, 52.5, 48.6, 48.5, 42.5, 28.5 ($J_{\text{CF}} = 7.2$ Hz), 28.3, 28.2, 27.0, 24.2, 18.7, 18.3, 17.5, 17.4. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -194.4 (m), -195.1 (m). MS (ESI positive mode): m/z 369.13 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 714.80 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$. IR (neat): 3293, 2971, 1755, 1694, 1647, 1507, 1367, 1275, 1249, 1207, 1160, 1059, 1041, 982, 853,

634 cm^{-1} . HRMS (ESI positive mode): calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_5$ 347.1982, found 347.1993.

Methyl 2-(1-Amino-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxamido)propanoate Hydrochloride (Z-21). The same procedure as described for the synthesis of (±)-Z-10 was applied to Z-20 to generate Z-21 as a brownish oil in a quantitative yield. ^1H NMR (300.1 MHz, CD_3OD): 4.47 (bm, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.18 (bm, 1H), 1.79 (bm, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CD_3OD): 173.3, 165.8, 85.8 ($J_{\text{CF}} = 236.1$ Hz), 53.4, 43.8, 42.2, 30.1 ($J_{\text{CF}} = 19.3$ Hz), 20.1 ($J_{\text{CF}} = 13.1$ Hz), 17.8, 17.1, 17.0. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CD_3OD): -197.9 (bs). MS (ESI positive mode): m/z 247.11 $[\text{M} - \text{HCl}]$, 492.80 $[2\text{M} - \text{HCl}]$. HRMS (ESI positive mode): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_3$ 247.1458, found 247.1456.

Methyl 2-(1-(2-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)propanamido)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxamido)propanoate (Z-22). In a 10 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer under an argon atmosphere was dissolved N-(benzyloxycarbonyl)-L-alanine (47 mg, 0.21 mmol, 3 equiv) was dissolved in anhydrous DMF (1 mL), and the resulting solution was cooled to 0 °C. Subsequently, HATU (81 mg, 0.21 mmol, 3 equiv) and N-methylmorpholine (39 μL , 0.36 mmol, 5 equiv) were added, and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and allowed to warm to room temperature for 30 min. Then, a solution of Z-21 (20 mg, 0.07 mmol, 1 equiv) in anhydrous DMF (0.5 mL) was added dropwise, and the resulting brownish solution was stirred at room temperature overnight. Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (10 mL). The organic layer was washed with 1 M NaHCO_3 solution (2 \times 5 mL), water (5 mL), and brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated in vacuo. The resulting crude oil was purified by column chromatography on silica gel to afford Z-22 as a mixture of diastereomers (overall yield 76%) which can be easily separated by SFC (CHIRALPAK column IA 250 \times 20 mm, mobile phase CO_2 85% MeOH 15%, flow rate 60 mL/min, $T = 35$ °C, P outlet 100bet, 220 nm). Analytical TLC (silica gel 60): (40% cyclohexane in ethyl acetate) $R_f = 0.35$. MS (ESI positive mode): m/z 475.27 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. IR (neat): 3269, 3040, 2970, 2880, 1744, 1656, 1624, 1523, 1450, 1317, 1384, 1359, 1072, 1011, 885, 755 cm^{-1} . Anal. Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_6$: C, 58.53; H, 6.70; N, 9.31. Found: C, 58.87; H, 6.76; N, 9.31.

Diastereoisomer 1. White solid. Mp: 173–175 °C. $[\alpha]_D^{20} = -92.8$ (0.25, CHCl_3). ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 7.45 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz), 7.32 (s, 5H), 6.73 (bs, 1H), 5.29 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz), 5.10 (2d, 2H), 4.47 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz), 4.05 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz), 3.69 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.98 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, $J_{\text{HF}} = 17.1$ Hz), 1.36 (m, 6H), 1.26 (m, 1H), 1.10 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.03 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 173.8, 173.2, 167.5, 156.4, 135.8, 128.6–128.0, 88.2 ($J_{\text{CF}} = 234.9$ Hz), 67.3, 52.2, 51.1, 48.6, 41.3 ($J_{\text{CF}} = 8.7$ Hz), 28.1 ($J_{\text{CF}} = 20.1$ Hz), 24.2 ($J_{\text{CF}} = 8.4$ Hz), 17.8, 17.0. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -194.07 (ddd, $J_{\text{FH}} = 17.2$ Hz, 21.7 Hz, 35.3 Hz).

Diastereoisomer 2. White solid. Mp: 136–139 °C. $[\alpha]_D^{20} = +34.4$ (0.25, CHCl_3). ^1H NMR (300.1 MHz, CDCl_3): 7.58 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz), 7.34 (s, 5H), 6.96 (bs, 1H), 5.40 (d, 1H, $J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz), 5.11 (s, 2H), 4.50 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz), 4.20 (q, 1H, $J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz), 3.70 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.93 (dd, 1H, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, $J_{\text{HF}} = 16.7$ Hz), 1.41 (t, 6H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.27 (m, 1H), 1.11 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 1.05 (d, 3H, $J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz). ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): 174.2, 173.2, 167.4, 156.4, 135.9, 128.6–128.1, 87.7 ($J_{\text{CF}} = 235.9$ Hz), 67.2, 52.4, 50.9, 48.6, 41.8 ($J_{\text{CF}} = 9.0$ Hz), 28.4 ($J_{\text{CF}} = 20.3$ Hz), 23.7 ($J_{\text{CF}} = 9.3$ Hz), 17.9, 17.4. ^{19}F NMR (282.4 MHz, CDCl_3): -194.09 (m).

1-(((9H-Fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-2-fluoro-2-isopropylcyclopropylcarboxylic Acid ((±)-Z-23). In a 10 mL round-bottom flask equipped with septum and magnetic stirrer was dissolved (±)-Z-13 (20 mg, 0.101 mmol, 1 equiv) in dioxane (0.6 mL) and water (0.6 mL), and the resulting solution was cooled to 0 °C. Subsequently, K_2CO_3 (55.8 mg, 0.404 mmol, 4 equiv) was added, followed by 9-fluorenylmethyl succinimidyl carbonate (37.4 mg, 0.111 mmol, 1.1 equiv) previously dissolved in dioxane (0.175 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and at 40 °C for 3 h. Upon completion, the reaction mixture was dissolved with EtOAc (5 mL). The desired acid was extracted with 1 M NaHCO_3 solution (2 \times 5 mL) in its

sodium salt form. Then, the combined aqueous layers were acidified to pH 1 by addition of 1 M HCl solution and extracted with EtOAc (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (5 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated in vacuo to afford (±)-**Z-23** (26.5 mg, 68%) as a white solid. No further purification was needed. Mp: 180–182 °C. Analytical TLC (silica gel 60): (5% methanol in dichloromethane) *R_f* = 0.19. ¹H NMR (300.1 MHz, CD₃OD): 8.01 (bs, 1H), 7.80 (d, 2H, *J_{HH}* = 8.1 Hz), 7.69 (d, 2H, *J_{HH}* = 7.4 Hz), 7.35 (dt, 4H, *J_{HH}* = 7.4 Hz, *J_{HF}* = 24.7 Hz), 4.28 (m, 3H), 2.17 (dq, 1H, *J_{HH}* = 7.1 Hz, *J_{HF}* = 33.3 Hz), 1.84 (dd, 1H, *J_{HH}* = 7.5 Hz, *J_{HF}* = 16.0 Hz), 1.52 (dd, 1H, *J_{HH}* = 7.5 Hz, *J_{HF}* = 21.2 Hz), 1.18 (d, 3H, *J_{HH}* = 7.0 Hz), 1.11 (d, 3H, *J_{HH}* = 6.9 Hz). ¹³C NMR (75.4 MHz, CD₃OD): 173.6, 159.2, 145.3, 142.6, 128.8, 128.2, 126.4, 120.9, 89.4 (*J_{CF}* = 235.0 Hz), 68.2, 42.6 (*J_{CF}* = 9.1 Hz), 30.0 (*J_{CF}* = 20.5 Hz), 26.4 (*J_{CF}* = 8.6 Hz), 18.1, 17.9. ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): −193.0 (m). MS (ESI negative mode): *m/z* 381.80 [M − H][−], 764.87 [2M − H][−]. HRMS (ESI negative mode): calcd for C₂₂H₂₁FNO₄, 382.1455, found 382.1451.

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

Copies of spectra for the new compounds; crystallographic information (CIF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: philippe.jubault@insa-rouen.fr.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We warmly thank Janssen for financial support (Ph.D. grant to G.M.). This work was supported by MESR (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche), FEDER 32819 (European fund for Regional development), the Région Haute-Normandie (CRUNCH program), CNRS, University of Rouen, and INSA of Rouen.

■ REFERENCES

- (1) Shimizu, M.; Hiya, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 214–231.
- (2) Ojima, I. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Ojima, O., Ed.; Wiley-Blackwell: Chichester, 2009.
- (3) (a) Donalson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589–8627. (b) Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051–1070. (c) Faust, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251–2253. (d) de Mejeire, A. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1–67.
- (4) (a) Chaki, S.; Yoshikawa, R.; Hirota, S.; Shimazaki, T.; Maeda, M.; Kawashima, N.; Yoshimizu, T.; Yasuhara, A.; Sakagami, K.; Okuyama, S.; Nakanishi, S.; Nakazato, A. *Neuropharmacology* **2004**, *46*, 457–467. (b) Sakagami, K.; Yasuhara, A.; Chaki, S.; Yoshikawa, R.; Kawakita, Y.; Saito, A.; Taguchi, T.; Nakazato, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4359–4366. (c) Hruschka, S.; Rosen, T. C.; Yoshida, S.; Kirk, K. L.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; Haufe, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7148–7166. (d) Pessah, N.; Bialer, M.; Włodarczyk, B.; Finnell, R. H.; Yagen, B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2233–2242.
- (5) (a) Jäckel, C.; Kokschi, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4483–4503. (b) Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 335–341. (c) Molteni, M.; Pesenti, C.; Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1735–1743.
- (6) (a) Bilgic, B.; Kumar, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4105–4112. (b) Wang, P.; Tang, Y.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6900–6906. (c) Horng, J.-C.; Raleigh, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9286–9287. (d) Chaume, G.; Lenssen, N.; Caupène, C.; Brigaud, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *33*, 5717–5724 and references cited therein. (e) Simon, J.; Nguyen, T. T.; Chelain, E.; Lenssen, N.; Pitkowicz, J.; Chaume, G.; Brigaud, T. *Tetrahedron: Asym.* **2011**, *22*, 309–314.
- (7) (a) Burgess, K.; Lim, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7815–7818. (b) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pal, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3808–3819. (c) Moye-Sherman, D.; Jin, S.; Li, S.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem.—Eur. J.* **1999**, *5*, 2730–2739. (d) Reichelt, A.; Gaul, C.; Frey, R. R.; Kennedy, A.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4062–4075. (e) Martin, S. F.; Dorsey, G. O.; Gane, T.; Hillier, M.; Kessler, H.; Baur, M.; Mathä, B.; Erickson, J. W.; Nagarajan Bhat, T.; Munshi, S.; Gulnik, S. V.; Topol, I. A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1581–1597. (f) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433–442. (g) Moye-Sherman, D.; Jin, S.; Ham, L.; Lim, D.; Scholtz, J. M.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9435–9443. (h) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 54–65. (i) Dunlap, N.; Lankford, K. R.; Pathirang, A. L.; Taylor, J.; Reddy, N.; Gouger, D.; Singer, P.; Griffin, K.; Reibenspies, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4879–4881. (j) Wipf, P.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 103–106. (k) Wipf, P.; Werner, S.; Woo, G. H. C.; Stephenson, C. R. J.; Walczak, M. A. A.; Coleman, C. M.; Twining, L. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11488–11500. (l) Wipf, P.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1137–1140. (m) Martin, S. F.; Dwyer, M. P.; Hartmann, B.; Knight, K. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1305–1318. (n) Hillier, M. C.; Davison, J. P.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1657–1671.
- (8) (a) Lemonnier, G.; Zoute, L.; Quirion, J.-C.; Jubault, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4124–4131. (b) Lemonnier, G.; Zoute, L.; Quirion, J.-C.; Jubault, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 844–846. (c) Lemonnier, G.; Lion, C.; Quirion, J.-C.; Pin, J.-P.; Goudet, C.; Jubault, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4716–4726. (d) Tarui, A.; Kawashima, N.; Sato, K.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2000–2003. (e) Tarui, A.; Kawashima, N.; Sato, K.; Omote, M.; Ando, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4246–4249.
- (9) (a) Ivashkin, P.; Couve-Bonnaire, S.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2270–2273. For alternative approaches toward the synthesis of monofluorinated cyclopropanes, see: (b) Shen, X.; Zhang, W.; Zhang, L.; Luo, T.; Wan, X.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6966–6970. (c) Seyferth, D.; Woodruff, R. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4031–4039. (d) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Tereshima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3483–3486. (e) Meyer, O. G. J.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Synthesis* **2000**, 1479–1490. (f) Hruschka, S.; Fröhlich, R.; Kirsch, P.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 141–148. (g) Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Tereshima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3487–3490.
- (10) Yasuhara, A.; Nakamura, M.; Sakagami, K.; Shimazaki, T.; Yoshikawa, R.; Chaki, S.; Ohta, H.; Nakazato, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4193–4207.
- (11) Crich, D.; Neelamkavil, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4175–4177.
- (12) More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001–3003.
- (13) When the same reaction was carried out at higher temperatures and longer reaction time, the corresponding lactone was isolated as the sole product (0 °C, 1 h) or the major product (−10 °C, 1 h).
- (14) Hayashi, Y.; Miyakoshi, N.; Kitagaki, S.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2385–2388.
- (15) For clarity, only the RX structure of the (R,S) enantiomer of **Z-9** is represented.
- (16) See, for example: Kotsuki, H.; Ohishi, T.; Araki, T.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4869–4870.
- (17) Banwell, M. G.; Harvey, J. E.; Hockless, D. C. R.; Wu, A. W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4241–4250.
- (18) Burgey, C. S.; Paone, D. V.; Shaw, A. W.; deng, J. Z.; Nguyen, D. N.; Potteiger, C. M.; Graham, S. L.; Vacca, J. P.; Williams, T. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3235–3238.
- (19) Shuto, S.; Takada, H.; Mochizuki, D.; Tsujita, R.; Hase, Y.; Ono, S.; Shibuya, N.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2964–2968.
- (20) (a) Feichtinger, K.; Zapf, C. Z.; Sings, H. L.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3804–3805. (b) Hövelmann, C.; Streuff, J.; Brelot, L.; Muniz, K. *Chem. Commun.* **2008**, 2334–2336.
- (21) Rancourt, J.; Cameron, D. L.; Gorys, V.; Lamarre, D.; Poirier, M.; Thibeault, D.; Llinàs-Brunet, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2511–2522.

(22) Li, X.; Zhang, Y.-K.; Liu, Y.; Zhang, S.; Ding, C. Z.; Zhou, Y.; Plattner, J. J.; Baker, S. J.; Liu, L.; Bu, W.; Kazmierski, W. M.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Jarvest, R. L.; Duan, M.; Ji, J.-J.; Cooper, J. P.; Tallant, M. D.; Crosby, R. M.; Creedch, K.; Ni, Z.-J.; Zou, W.; Wright, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7493–7497.

(23) See the Supporting Information for the SFC conditions.

Résumé

L'intérêt des composés organiques fluorés est de nos jours de plus en plus important en raison de leur large domaine d'application (agrochimie, nucléaire, matériaux, chimie médicinale...). Par exemple, en chimie médicinale, la présence d'un ou plusieurs atomes de fluor au sein de biomolécules conduit très souvent à une amélioration de leur profil thérapeutique. Par ailleurs, le cyclopropane, le plus petit et le plus tendu des cycloalcanes, permet également de modifier les caractéristiques pharmacologiques de composés biologiques de par sa géométrie inhabituelle. En effet, la rigidification structurale apportée par ce motif influe sur la biodisponibilité d'une biomolécule en améliorant sa sélectivité et son affinité pour un récepteur biologique. Dans ce contexte, nous avons choisi d'associer les propriétés remarquables de l'atome de fluor à la contrainte structurale du cyclopropane dans le but d'élaborer deux nouvelles classes de fluoro-peptidomimétiques.

Tout d'abord, nous nous sommes intéressés à la modification de la chaîne latérale d'acides aminés naturels en développant la synthèse des analogues cyclopropaniques fluorés de la méthionine, de la leucine, de la lysine et de l'arginine. Nous avons ensuite appliqué l'un de nos acides aminés cyclopropaniques fluorés à la synthèse totale de l'analogue fluoré d'un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A, le TMC 435.

Enfin, dans le but de proposer une voie de synthèse générale permettant l'accès aux pseudopeptides fluorés comportant un monofluorocyclopropane à la place du lien peptidique, nous avons développé une nouvelle stratégie basée sur une étape d'addition nucléophile de réactifs organométalliques sur des *N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroimines chirales.

Abstract

Fluoroorganic compounds are increasingly popular owing to their wide range of applications. For instance, in the field of medicinal chemistry, fluorinated molecules often lead to an improvement of the therapeutic profile compared to non-fluorinated derivatives. Besides, with its unique bonding properties, the cyclopropane ring provides unusual physical and pharmacological properties to structures that incorporate it. Indeed, the structural constraint provided by the cyclopropane ring clearly alters the selectivity and the affinity for a binding site. In this context, we decided to combine the cyclopropane and the fluorine atom to develop two new classes of peptidomimetics.

First, we focused on the modification of the side chain of natural aminoacids (methionine, leucine, lysine and arginine) and the synthesis of fluorinated cyclopropyl analogues was achieved. Then, we applied our strategy to the synthesis of the fluorinated analogue of the TMC 435, a NS3/4A serine protease inhibitor involved in the replication cycle of Hepatitis C virus.

Finally, in our project aiming at proposing a general method to access pseudopeptides featuring a fluorinated cyclopropane moiety as the peptide bond isostere, we develop a new strategy based on the nucleophilic addition of organometallic reagents to *N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroimines. This methodology allows us to control the asymmetric center on the *N*-terminal side of the peptide.